

ヒト細胞加工製品の製品開発における
製造工程開発の手順に関する考え方
(ACE 指南書)

2025 年 4 月 30 日

第 1 版 (改訂 0)

はじめに

「ヒト細胞加工製品」は、生きた細胞そのものを最終的な製品とするため、医薬品等の化合物製造で培われてきた一般的な考え方では整理できない固有の課題が生じる。特に製品品質においては、質的不均一性が高く、適切な標準品が存在せず、有効性が特定しづらく、品質が曖昧になりやすい。また、製造工程中に細胞特性が容易に変動し、製品品質のばらつきが大きいことなど、多くの課題が存在する。

近年、バイオ医薬品を含む無菌医薬品の製造において、品質を製造後に検査して保証する Quality by Testing (QbT)ではなく、製品の設計段階から品質を組み込む Quality by Design (QbD)という考え方が、国際的なガイドラインである ICH Q8 (R2), Q9, Q10 で提唱されている。また、FDA ガイダンスにおいても QbD 実装のための詳細な規制ガイダンスが発出されるなど、製薬業界では重要な概念とされてきた。

医薬品における QbD の定義は、「事前の目標設定に始まり、製品及び工程の理解並びに工程管理に重点を置いた、立証された科学及び品質リスクマネジメントに基づく体系的な開発手法」である。

QbD の主な要素としては、品質目標の明確化、製品・プロセスの理解、リスクアセスメント、管理戦略、継続的改善が挙げられ、以下の目的を達成することが期待されている。

- 製品の品質を望ましい臨床成績と関連付ける。
- 望ましい製品品質を一貫して提供するための堅牢な製剤及び製造工程を設計する。
- 製品及び工程の設計、理解、管理を強化し、工程能力を向上させ、製品のばらつきや欠陥を低減する。
- 製品開発及び製造の効率を高める。
- 原因分析と承認後の変更管理を強化する。

本アプローチのメリットとして、製品品質の向上、品質リスクの低減、一貫性のある製品品質の確保、コスト削減、製造中のエラーや再加工の削減、規制当局への変更申請の簡素化、柔軟な製造プロセス、設計空間内でのプロセス変更が容易、承認審査の迅速化、科学的根拠に基づくデータの整備による審査の円滑化などが知られている。

しかし、品質の曖昧さや工程内での揺らぎを有するヒト細胞加工製品の製造においては、本 QbD アプローチをそのまま適用することは困難であり、原因の解明、技術構築、解決のための方法論が必要となる。そこで、国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (AMED) の「再生医療・遺伝子治療の産業化に向けた基盤技術開発事業 (QbD に基づく再生医療等製品製造の基盤開発事業)」における「ヒト細胞加工製品の製造に向けた QbD に基づく管理戦略の構築と新たな核となるエコシステムの形成 (2020 年 11 月～2025 年 3 月) (以下、ACE-PJ)」では、技術構築はもちろん、解決のための方法論についても議論が行われてきた。

本書では、ヒト細胞加工製品の製造に資する QbD の理想的な筋を示すことで、治験に向けた医療技術開発を行っている医療機関やベンチャー企業、製薬企業の CMC 従事者、CRO や CDMO の従事者、経営層の方々にとって一助となることを願い作成された。また、本書は現行の規制に縛られることなく、あくまで ACE-PJ において私的に作成されたものであり、読者にとっての踏み台として活用していただければ幸いである。

さらに、本書は技術的、経営的な戦略要素を抑えており、すべてを網羅するものではなく、むしろ経営側にとっては戦略的に簡略化し、効率的に実施することで利益を生むものであると考えている。なお、Appendix の一部は、戦略要素を含むため未公開としている。また、無菌操作に関しては、既出の「再生医療等製品の無菌製造法に関する指針」ならびに本指針の解説書を参考にいただきたい。

最後に、本指南書を作成するにあたり、執筆にご協力いただいた方々、すべての ACE-PJ メンバー、AMED 関係者の方々に深く感謝申し上げます。

令和 7 年 1 月 5 日

大阪大学大学院工学研究科
生物学専攻 教授
細胞製造コトづくり拠点 拠点長
ACE-PJ リーダー

紀園正樹

目次

序文

1. 総則

1.1 目的

1.2 適用範囲

2. 用語の定義

3. QbD 手法を活用したヒト細胞加工製品の製品開発の概要

3.1 ヒト細胞加工製品の製品開発における QbD アプローチの必要性

3.2 製品設計段階より開始する製造工程開発の要求

3.3 製品のライフサイクルを考慮した開発マネジメントの要求

4. QbD アプローチの基本概念

4.1 QbD アプローチにより達成できること

4.2 プロセスアプローチの基本手順

4.3 同等性／同質性の担保に関わる基本的な考え方

4.4 ヒト体性（幹）細胞由来の細胞加工製品における CQA 決定で生じるリスク

5. 製造承認後の変更管理を考慮した製品設計の手順

5.1 生産計画を前提とした製品設計と製造工程開発の連携

5.2 製品設計における機能設計の基本的な考え方

5.3 最終製品の規格設定の手順

5.4 機能設計と生産設計

5.5 生産設計に準じた製造工程開発の開始

6. ヒト細胞加工製品製造の製造工程開発の手順

6.1 最終製品の品質に関する考え方

6.2 細胞製造性の理解

6.3 製造工程開発

6.4 知識管理

6.5 製造システムの構築

7. 原料，その他原料，工程資材

7.1 細胞原料

7.2 培養プロセスに影響を及ぼす原料等（培地，活性因子，等）

7.3 その他原料（補助試薬）

7.4 工程資材

8. 有効性・安全性評価

8.1 概要

8.2 非臨床試験

8.3 臨床試験

- Appendixes リスト（公開／非公開）
- Appendix 国内外の規制と申請の現状（東京理科大）
 - Appendix ポテンシーアッセイの事例: MLR（国立食品衛生研究所）
 - Appendix 高密度コラーゲン塗布面を用いたヒト間葉系幹細胞の免疫調節能を指標とした *in vitro* バイオアッセイの開発（大阪大学）
 - Appendix エクソソームを用いた品質評価（新潟大学）
 - Appendix 画像評価による工程評価の考え方（名古屋大学）
 - Appendix MSC 培養プロセスの動的かつ確率論的デザインスペース構築手法（東京大学）
 - Appendix Risk Assessment に基づく Process parameter と管理値/規格値（Design Space）（神戸大学）
 - Appendix 細胞製造のプロセス開発（大阪大学）
 - Appendix デザインバリデーション（大阪大学）
 - Appendix 機能設計に関する参考事例（大阪大学）
 - Appendix QbD アプローチを用いた製造工程開発の参考事例（大阪大学）
 - Appendix クリティシティ評価を用いた製造工程変更の困難性評価（大阪大学）
 - Appendix 細胞培養シミュレーション（大阪大学）
 - Appendix MSC をモデルとした QbD アプローチによる製法開発／製法変更に関する考察
(東京理科大)
 - Appendix 知識管理におけるデータ活用事例（澁谷工業・日立製作所）
 - Appendix 医療機関における細胞原料採取の実際 —羊膜 MSC 製品を参考に—（兵庫医科大学）
 - Appendix その他原料の品質確保の考え方（試薬 WG）
 - Appendix 凍結細胞製品の保管と輸送に関する解説（大阪大学）
 - Appendix Elucidation of a 3D primary culture system of human mesenchymal stem cells（大阪大学）
 - Appendix Development of seeding process of human mesenchymal stem cells on microcarrier（大阪大学）
 - Appendix Development of a Suspension Culture System for MSCs on a Fluffy Scaffold（大阪大学）

序文

治療を目的として投与する医薬品、再生医療等製品は、最終製品の安全性と有効性が確保されている必要がある。最終製品に関わる無菌性の担保は、製品の安全性確保において最も重要な、必須項目であり、最終滅菌法が適用できない製品では、無菌操作法を用いた製造で達成する必要がある。特に、生きた細胞・組織を最終製品とする、ヒト細胞加工製品では、製造プロセスの各工程に対して、リスクベースで無菌操作法を運用することで、製造の全工程を通じて、最終製品に関する無菌性を担保する必要がある。

次に、最終製品の安全性と有効性の保証においては、有効性の相関が明確であり、定量的に評価できる品質規格が存在すること、及び、安全性に加え、有効性を担保する、最終製品の製造方法が製品のライフサイクルを通じて獲得できることが前提となる。一方で、有効性と相関する最終製品の品質規格を決定する技術や、治療を目的とする細胞（幹細胞）の加工（細胞製造）を安定して運用する技術が、現状では未熟である。さらに、商業生産段階における製造のスケールアップなどに対応する、製品のライフサイクルを通じて同等性／同質性を確保できる、製造工程の変更管理に関する技術が足りていない。

有効性が想定できる、均一かつ均質なヒト細胞加工製品が製品のライフサイクルを通じて安定供給できるためには、最終製品の品質評価に関する技術開発と併せ、製品開発の初期段階より、目標製品品質プロファイル（QTPP）に基づく重要品質特性（CQA）決定と、製品のライフサイクルを通じて品質を担保できるデザインスペース（DS）及び重要工程パラメータ（CPP）群を策定する、製造工程開発手順を実施することが有効である。このような製造工程開発の実施には、医薬品規制調和国際会議（ICH）の製剤開発に関するガイドライン（ICH-Q8）の製造工程開発から、医薬品のライフサイクルマネジメントにおける技術上及び規制上の考え方に関するガイドライン（ICH-Q12）の工程改善プログラムまでの一連の活動を参照し、細胞加工製品製造の新たな Quality by Design（QbD）アプローチ手法を構築する必要があると考える。

製造工程開発とは、QTPP 及び CQA を満たすために、製造プロセスを一貫して、CPP 決定とその DS を最適化するための活動である。これらの考え方を十分に活用するためには、製造販売を実施する機関が、医薬品品質システムに関するガイドライン（ICH-Q10）や、品質リスクマネジメントに関するガイドライン（ICH-Q9）などを準用し、製品のライフサイクルを通じた、品質マネジメントシステム（QMS）体制を構築することが前提となっている。すなわち、製造工程開発を含む製品開発は、国内あるいは国際標準規格の QMS 構築の考え方（JISQ9001:2015／ISO9001:2015 あるいは JISQ2101）に準ずる、製造販売を実施する機関による QMS 体制の中で運用されることが必須となる。

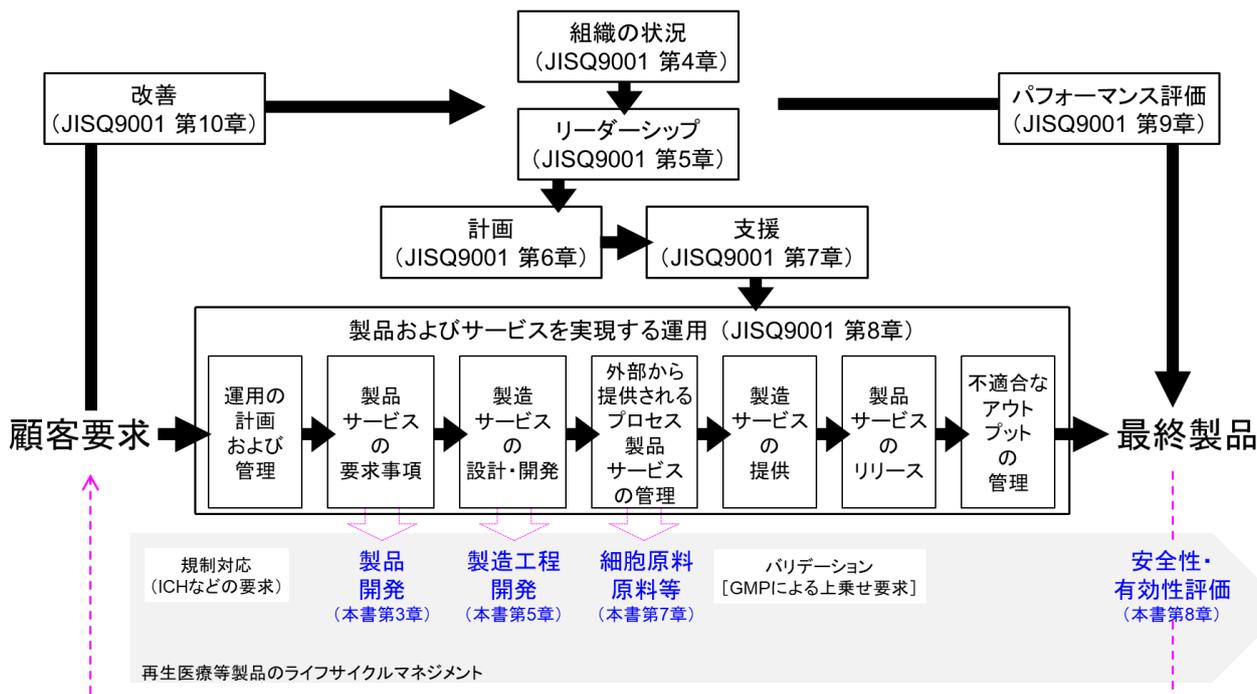


図. 本書の章構成と品質マネジメントシステム (QMS) 体制との相関

製品開発は、上図における、組織 (第4章)、リーダーシップ (第5章)、計画 (第6章)、支援 (第7章)、パフォーマンス評価 (第9章) 及び改善 (第10章) の要求事項と併せて実施する、製品を実現する運用 (第8章) における活動の一部に相当する。本書において示す、製品開発あるいは製造工程開発又は改善 (変更管理) の計画は、これらの QMS 体制の下で、当該製品のライフサイクルを通じて計画・運用されていることが前提となる。

本書では、製品を実現し安定供給を図る、製品開発 (第3章) の運用を対象とし、第5章において、製品設計の手順について、第6章において、製造工程開発の手順について記すとともに、ヒト細胞加工製品の品質保証に不可欠かつ重要な項目として、第7章において、ドナー組織由来とする原料 (細胞) 並びに原料等、工程資材について、及び、第8章において、非臨床試験や臨床試験を含む有効性・安全性評価について、それぞれ考え方を記す。

1. 総則

1.1 目的

本書では、再生医療等製品のうち、ヒト細胞加工製品の品質が、製品のライフサイクルにおける、製品設計段階から商業生産段階までを通じて、安全性と有効性を確保するために必要な手順の枠組みを示す。ヒト細胞加工製品の化学、製造及び管理（CMC）が、薬事上のアプローチを含む承認後の変更（同等性／同質性評価）が適切に実施できるように、製品設計から製造工程開発段階までの間により予測可能かつ効率的な形で品質マネジメントを行えるようにすることで、商業生産段階においてヒト細胞加工製品の品質に関するコミットメントを達成できることを目的とする。

1.2 適用範囲

本書は、ヒト細胞加工製品のライフサイクルを考慮した、製品開発に対して適用できる。特に、ICH-Q8で定義される「製造工程開発」の活動において適用できる。

2. 用語の定義

工程 (process)

入力を出力に変換する、相互に関連する経営資源及び活動のまとまり

備考: 経営資源には要員, 財源, 施設, 設備, 技法及び方法が含まれる【引用: JIS Z8141:2022】

技術開発

所定の品質を満たすために、対象物に変化を与えるプロセスを理解する活動

注) 目標製品品質プロファイルを満たすことを必ずしも目的としない

機能設計

期待する製品の性能を発揮するのに必要な機能とそれらの関連を求め、各機能を実現させる構造を求める活動, 又はその構造図。【引用: JIS Z8141:2022】

細胞加工製品

医療機器等の品質, 有効性及び安全性の確保等に関する法律（昭和 35 年法律第 145 号／令和 5 年法律第 84 号改正）における再生医療等製品のうち, 薬事法等の一部を改正する法律の施行に伴う関係政令の整備等及び経過措置に関する政令（平成 26 年 7 月 30 日政令第 269 号）別表第 2 に定められた, 人又は動物の細胞に培養等の加工を施したもの

注 1) 人の細胞に培養等の加工を施したものは, ヒト細胞加工製品という

注 2) 最終物としては, 安確法における, 特定細胞加工物と同様である

作業 (operation)

対象物の物的、情動的な特性の人為的な変化、観察、評価、処理など

備考: 具体的には、取り扱われる原材料の加工 (変形, 変質), 運搬, 検査, 監視, 帳票処理など

【引用: JIS Z8141:2022】

重要品質特性 (CQA: critical quality attribute)

要求される製品品質を保証するため, 適切な限度内, 範囲内, 分布内であるべき物理学的, 化学的, 生物学的, 微生物学的特性又は性質 【出典: ICH-Q8(R2)】

mCQA

要求される製品品質を保証するため, 製造所の製造工程を経た出発物における適切な限度内, 範囲内, 分布内であるべき物理学的, 化学的, 生物学的, 微生物学的特性又は性質

iCQA

要求される製品品質を保証するため, 中間製品における適切な限度内, 範囲内, 分布内であるべき物理学的, 化学的, 生物学的, 微生物学的特性又は性質

fCQA

要求される製品品質を保証するため, 最終製品における適切な限度内, 範囲内, 分布内であるべき物理学的, 化学的, 生物学的, 微生物学的特性又は性質

dCQA

要求される製品品質を保証するため, 移植物における適切な限度内, 範囲内, 分布内であるべき物理学的, 化学的, 生物学的, 微生物学的特性又は性質 ※ Appendix のみで使用

重要工程パラメータ (CPP)

工程パラメータのうち, その変動が重要品質特性に影響を及ぼすもの。したがって, その工程で要求される品質が得られることを保証するためにモニタリングや管理を要するもの 【出典: ICH-Q8(R2)】

tCPP (tentative Critical Process Parameter)

工程パラメータのうち, その変動が見込まれる CQA に影響を及ぼすと推定されるもの。したがって, その工程で要求される品質が得られることを保証するためにモニタリングや管理を要する可能性のあるものとして, CQA が確定される前に規定するもの

生産計画

生産量と生産時期に関する計画。 【引用: JIS Z8141:2022】

生産設計

機能設計の内容について, 生産に対する容易性・経済性などを考慮して設計する活動, 又はその設計図。 【引用: JIS Z8141:2022】

製造プロセス

製造所において製品が完成するまでの必要作業，作業順序，作業条件。 【出典：GCTP 省令】

製造工程開発 (manufacturing process development)

製造工程の選択，製造工程管理，及び製造工程の最適化（商業生産を想定したロットなど）を行う活動。具体的には，標製品品質プロファイル（QTPP）を満たすために監視する重要品質特性（CQA）及び管理する重要工程パラメータ（CPP）を特定する活動を指す。【出典：ICH-Q8(R2)】

製品開発

顧客のニーズ変化，生産者の技術向上，地球環境への対応などを動機として新たな製品を企画し，その製品化を図る活動。 【引用：JIS Z8141:2022】

製品のライフサイクル (product lifecycle)

一つの製品の設計段階から，その販売が打ち切られるまでの期間。備考 導入，成長，成熟，衰退の各期に区分される。 【引用：JIS Z8141:2022 「製品寿命」】

製品設計

期待する製品の性能を発揮させるために，構成部品の機能・形状とそれらの関連を決める活動。（一般に構成部品リスト，部品図，組立図によって示す。） 【引用：JIS Z8141:2022】

単位工程 (unit process)

工程のうち，原材料・部品に対して製品仕様に関係する特性・状態を変えたり，評価する繰り返しの最小単位

単位作業 (work unit)

一つの作業目的を遂行する最小の作業区分 【引用：JIS Z8141:2022】

単位動作

一連の要素動作の集まり

中間製品

製造所の製造工程を経た物であって，以後の製造工程を経ることによって製品となるもの

デザインスペース (DS)

品質を確保することが立証されている入力変数（原料の性質など）と工程パラメータの多角的な組み合わせと相互作用 【出典：ICH-Q8(R2)】

手順計画

製品を生産するにあたり，その製品の設計情報から，必要作業，工程順序，作業順序，作業条件を決める活動。 【引用：JIS Z8141:2022】

動作 (motion)

作業を行うときの，人の手足又は胴体の動き 【引用：JIS Z8141:2022】

目的細胞の CQA

要求される製品品質を保証するため、最終製品に含まれる細胞における特性又は性質

要素作業

単位作業を構成する要素で、目的別に区分される一連の動作又は作業【引用: JIS Z8141:2022】

要素動作

最小の作業区分

3. QbD 手法を活用したヒト細胞加工製品の製品開発の概要

3.1 ヒト細胞加工製品の製品開発における QbD アプローチの必要性

ヒト細胞加工製品は、主成分が生きた細胞であるため、最終製品の品質を完全に評価することが難しく、製造工程で用いる培地など、その他原料に依存して生じる品質の違いを理解することが煩雑である。また、ヒト細胞加工製品の原料として多く用いられる幹細胞は、製造プロセス内において、時間依存の劣化が生じたり、生反応に伴う挙動の乱れが生じたりと、品質にばらつきが生じやすい。したがって、製品の有効性に係る重要品質特性（CQA）に不確定性と不安定性が生じる。特に、CQA の不確定性は、製造プロセスの変更による最終製品への影響評価が複雑となり、製造承認後の工程変更の手順を煩雑にする。そのため、ヒト細胞加工製品の品質管理では、抗体医薬品等の他の新モダリティ製品と同様に、プロセス・イズ・プロダクトが前提となるが、CQA と有効性の相関をリーズナブルに評価することが容易ではなく、品質試験における CQA 測定のみで品質評価（QbT: Quality by Testing）が困難である。そのため、求められる工程の理解に基づく、QbD 手法を用いた品質確保の考え方（QbD アプローチ）による製品開発の手順構築が期待されている。

ヒト細胞加工製品の製造のうち、原料として正常ヒト幹細胞を利用する製造プロセスでは、表 3.1 に示す通り、他の新モダリティ製品と同様に、QbT 手法での品質確保が難しいことに加えて、例えば流加培養など、従来の医薬品製造の株化細胞（マウス CHO 細胞等）を原料とした製造における既存技術の採用が困難で、専用の細胞加工技術が未熟である。また、現状の原料として幹細胞を採用する製造では、工程に全量の培地交換や酵素処理による継代などの作業が要求されるが、商業生産におけるスケールアップ手順の設計では、作業の容易性が低くなることが示唆される。これらの作業は、製造プロセスにおいて細胞の生反応を止めることはできないので、品質に対する乱れとなり、対象の容量や時間の大きさに依存して、劣化など品質規格からの逸脱を生じさせる可能性がある。したがって、ヒト細胞加工製品の製造では、細胞の起眠（播種）から最終製品（凍結保存）までの製造プロセスを通じて、全工程が重要プロセスとなり得る。加えて、ヒト細胞加工製品の製造プロセスは、原料となる細胞源の選択性（体性幹細胞あるいは万能細胞）や、目標品質の多様性（増幅あるいは固有の組織細胞への分化誘導など長期にわたる工程

パラメータ制御の要求)を有するため、技術の標準化が難しいことが挙げられる。

表 3.1. 従来医薬品や近年の新モダリティ医薬品との製造工程開発の特性比較

	CQA決定の容易性		
	高 (例: 低分子医薬)	中～低 (例: 中分子医薬品, 抗体医薬品等)	低 (例: 細胞加工製品)
品質評価の容易性	QbT可能	QbT困難 (QbDが必要)	QbT困難 (QbDの拡張性が必要)
製造工程設計開始	製造承認申請前	製品妥当性検証前	製品妥当性検証前
プロセス・イズ・プロダクト⇒マルチポテンシーアッセイの要求			
製造利用する細胞	株化細胞 (微生物等)	株化細胞 (CHO細胞等)	正常ヒト幹細胞 (MSC, iPSC等の治療を目的とする細胞)
細胞培養の容易性	高 (流加培養を前提とした細胞)	高 (流加培養を前提とした細胞)	低 (細胞剥離回収・培地交換などの新たな作業が必要)
重要工程の範囲	培養+分離精製 (培養槽内の培養プロセス制御)	培養+分離精製 (培養槽内の培養プロセス制御)	全工程 (製造を途中で止められない一貫工程の制御)
スケールアップ設計 (工程自動化などを含む)	標準化が容易 (分離・精製技術の充実と共通化)	標準化が容易 (分離・精製技術の充実と共通化)	標準化しにくい (完成度の高い上流工程の固有化が要求される)
治験前での商用スケール設計の要求			

そのため、ヒト細胞加工製品の製造工程開発では、他の新モダリティ医薬品と同様に、製品開発段階より、QbDアプローチを活用して実施することが望ましいが、更なる上乘せとして、スケールアップ対応など、商業生産の終了までの、製品のライフサイクルマネジメントを考慮した製造性検討を含めた戦略策定が望ましいと認識する。

3.2 製品設計段階より開始する製造工程開発の要求

ヒト細胞加工製品の製造における目的細胞の品質は、細胞原料の由来あるいは特定の培地成分や細胞加工時の動作など、細胞加工のプロセスによって変動するが、その結果(アウトプット)は、細胞が不確定で同定が困難であることより、細胞に生じる変動を詳細に評価するのが難しい。そのため、製品設計の段階で選択する細胞原料あるいは培地等のその他原料(補助試薬)の成分及び製造方法は、目的細胞に生じる変動がCQAのみで定量的/定性的に管理することができる、あるいは、変更がQTPPに影響することを予め否定できる、いずれかが説明できなければ、製品妥当性の検証/評価(治験等)の後に変更することが難しくなる。

製品開発における製造工程開発の開始時期は、図 3.1 のように区分できる。例えば、決定された CQA が明確で、製品設計時において採用する原料やプロセスが QTPP との相関に影響しないことが説明できる、一般的な製品の場合は、確定された CQA のみで最終製品の品質が管理できる。すなわち、製造工程開発が、図左のように、全ての製品妥当性評価終了後に開始されることで問題ない。

これに対し、QTPP と相関する最終製品の品質が決定する CQA の値のみでは説明できない製品の場合は、CQA の値が規格値を満たしていても、QTPP との相関が保証できなくなる可能性がある。例えば、ヒト細胞加工製品では、得られる最終製品の品質は、試作品あるいは治験製品の製造工程において採用された、原料の「細胞」、培地や剥離剤などの試薬、酸素、温度、隣接細胞密度などの「環境」、及び特定の動作等を含む「作業」が連携して形成されている。製品妥当性評価後において、これらの条件（特性）が変更されれば、製品に想定外の品質変動が生じている可能性を否定することが困難となる。

したがって、ヒト細胞加工製品の製造工程開発では、製品の妥当性評価後における製造工程の変更管理が非常に煩雑になる。製造工程の変更には、製造で採用される細胞原料やその他原料のみではなく、スケールアップ等の工程作業も含まれる。

このようなヒト細胞加工製品の製造工程開発で生じる課題を解決するには、開発製品ごとでケースバイケースであるが、製品開発のできる限り早い段階、少なくとも製品妥当性検証が終了する前、可能であれば製品設計の段階より開始することが望ましいと考える。

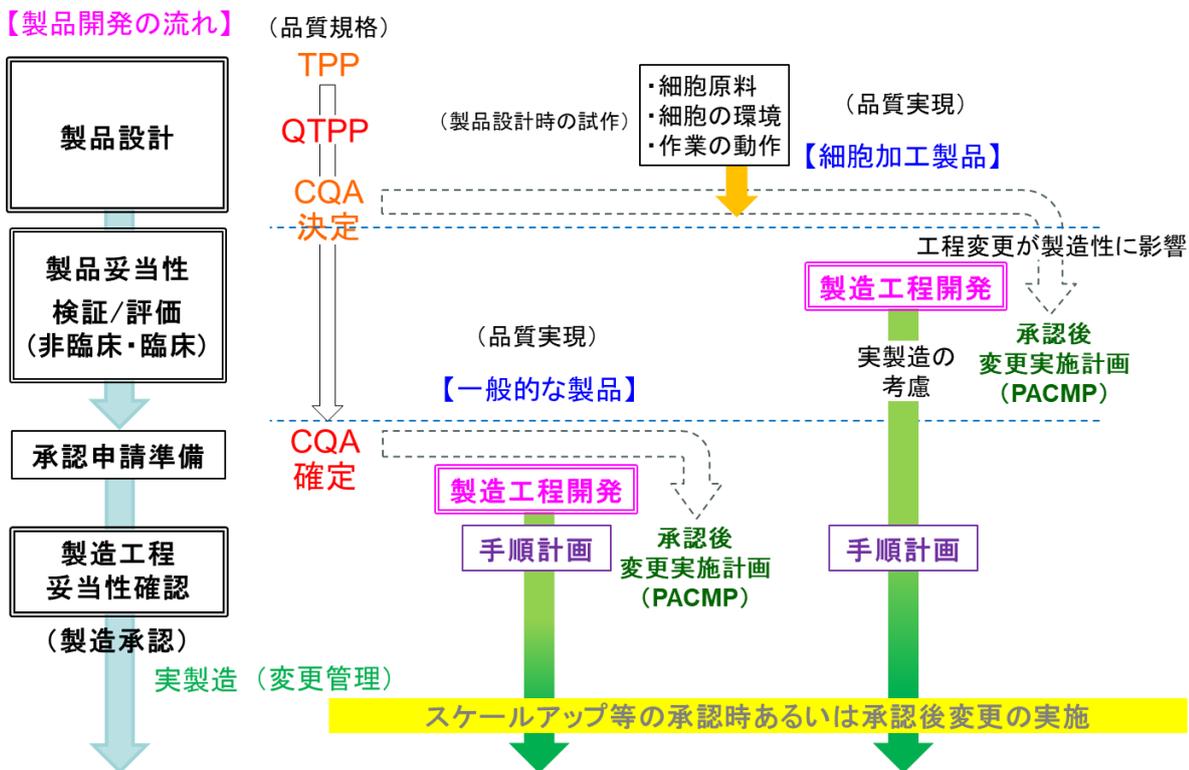


図 3.1. 一般的な製品と細胞加工製品の製品開発における製造工程開発の開始時期

3.3 製品のライフサイクルを考慮した開発マネジメントの要求

製品設計段階から開始する製造工程開発において QbD アプローチを活用するには、製品設計から製品の販売終了までの製品開発の全体（製品のライフサイクル）を通じて、ヒト細胞加工製品固有の特性（従来医薬品、他の新モダリティ医薬品との違い）を理解する必要がある。例えば、図 3.2 のように、製品の同等性/同質性やクリティカリティなどの情報について、製品開発期間を通して管理し、医薬品のライフサイクルマネジメントにおける技術上及び規制上の考え方に関するガイドライン（ICH-Q12）を能動的に活用することで、製品のライフサイクルを通じて一貫した品質を確保する管理戦略が構築できると考える。適切な変更管理戦略の構築には、製品のライフサイクルを通じた、一貫した知識管理を構築する考え方（データマネジメント）が重要となる。知識管理の考え方は、6 章（6.4）に記す。

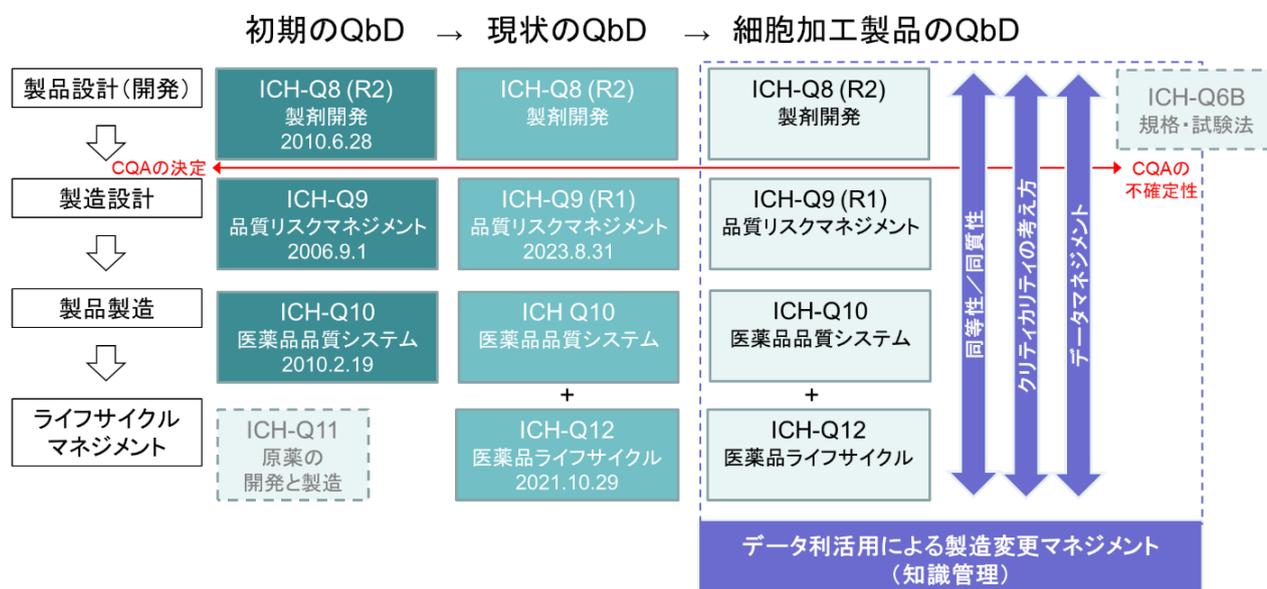


図 3.2. 従来の QbD と細胞加工製品の特質を踏まえた QbD 活用の考え方

4. QbD アプローチの基本概念

4.1 QbD アプローチにより達成できること

QbD は、ICH-Q8(R2)において、『事前の目標設定に始まり、製品及び工程の理解並びに工程管理に重点をおいた、立証された科学及び品質リスクマネジメントに基づく体系的な開発手法』と記される。これは QbD 実施に関する活動の説明と考える。そのため QbD の目標と実施手順については、様々な解釈が可能である。QbD については、ICH-Q8(R2)ではリアルタイムリリース試験（RTRT）の構築手法に関する事例

が説明されているが、その本質はより原則的な目標設定を前提とする概念である。

QbD に関する活動の説明意図は、「品質マネジメントシステム (QMS) の原則」と同義であると認識できる。事前の目標設定とは、顧客満足を達成する品質 (結果) の設定であり、製品及び工程の理解並びに工程管理に重点をおくとは、QMS におけるプロセスアプローチであり、立証された科学及び品質リスクマネジメントとは、客観的事実に基づく意思決定と考えられる。また目標となる、それに基づく体系的な開発手法とは、マネジメントシステムそのもので、システムの構築を指すと考える。すなわち QbD とは QMS が前提であり、その過程は QMS 七原則に準じ、特に、プロセスアプローチを重視したものになっていると認識する。

QbD の本質が、従来の GMP と同等以上に、品質管理・監督を実施することを目標とし、プロセスアプローチを重視し、より高度な品質を構築 (実現) しようとする活動であるならば、QbD アプローチによる品質構築の体系的な考え方と目標は、図 4.1 に示すようなイメージと考える。

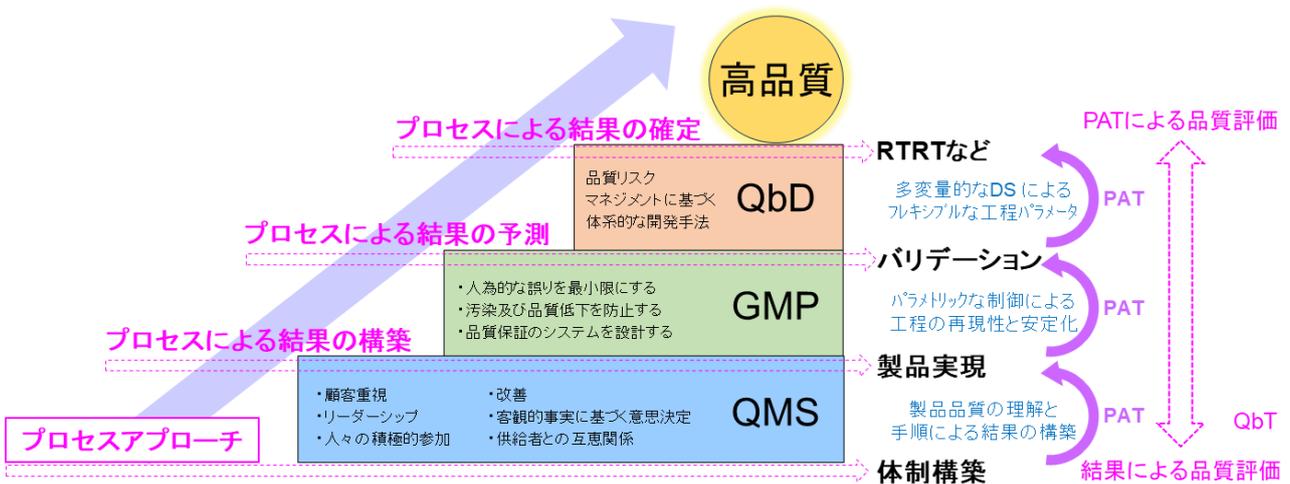


図 4.1. QbD アプローチによる品質構築の要素と目標

QbD アプローチによる品質構築では QMS が不可欠である。QMS の基本原則は、GMP 活動における根底に存在し、その本質は体制構築である。具体的には、管理者を中心としたトップダウンの組織が構築による、品質実現及び是正・予防など改善を含む維持管理の実施が要求される。GMP は、このような QMS 活動を前提として、工程の安定化を目指す活動が上乘せされ、バリデーション (適格性評価とプロセスバリデーション) の実施を要求している。QbD による品質構築では、これらをさらに展開し、「プロセスによる結果の確定」が目標となる。QbD の本質は、プロセスの機序に対し、多変量的にパラメータを理解することで、デザインスペース (DS) を構築し、それらを評価することで、結果ではなく、工程の理解並びに工程管理によって品質を確定することである。ここで工程の理解とは、工程解析技術 (PAT) を意図しており、QbD とは、PAT で品質を評価する「プロセスアプローチのシステム」と位置づけられる。

4.2 プロセスアプローチの基本手順

QMS 七原則の1つである、プロセスアプローチとは、活動の集まりをプロセスから成る「システム」として取り扱うことである。そもそも全ての活動はプロセスであり、大きなものから小さなものまで様々な存在する。大きなプロセスは小さなプロセスの集まりであり、小さなプロセスは、小さなアウトプットを次のアウトプットにつなげることで、最終的に大きなアウトプットにつながる。また小さなプロセスは、並列あるいは直列でつながり、より大きなアウトプットを創出する。システムは、組み合わせの解釈が組織のマネジメントにより異なり、各々でユニークとなる。例えば、細胞培養プロセスは、播種／培地交換／継代／回収というように、直列のつながりで構成する場合、播種／増幅／回収という大きなプロセス（全体工程）と、培地交換／継代という小さなプロセス（単位工程）の組み合わせで構成する場合、いずれも同じアウトプットを創出であるが、そのマネジメント手順はケースバイケースで異なる。また、細胞培養プロセスの実施中においては、複数の環境プロセスが、例えば炭酸ガスインキュベータの 37°C 温度や 5%CO₂ 濃度などを、アウトプットを並列して創出する。これらすべてを統合してまとめたものが製造システムとなる。

最小限のシステムは、図 4.2 のように、アウトプットとインプット、そしてプロセスより表現できる。安定した品質を達成するには、先ず、① 目標（アウトプット）の品質（CQA）を明確に理解した上で決定し、その作業分解構造（WBS: work breakdown structure）を可能な限り詳細に実施する。次に、WBS より想定される品質実現が可能なプロセス機序から、② 目標品質が達成可能な重要原料特性（CMA）を決定する。ここで留意すべきは、原則として、アウトプットがプロセスを介して等価（アウトプットを満たす必要十分条件）となるように設計できている必要がある。その理由として、目標品質は、投入する原料（インプット）が品質を構成する全ての要素が品質を構成する条件を満たさなければ、常に同じ品質を達成・維持できないからである。以上を前提に、最後に、③ 品質を実現可能な手順（CPP）を構築する。このシステム構築の手順（プログラム）がプロセスアプローチの最小単位となる。

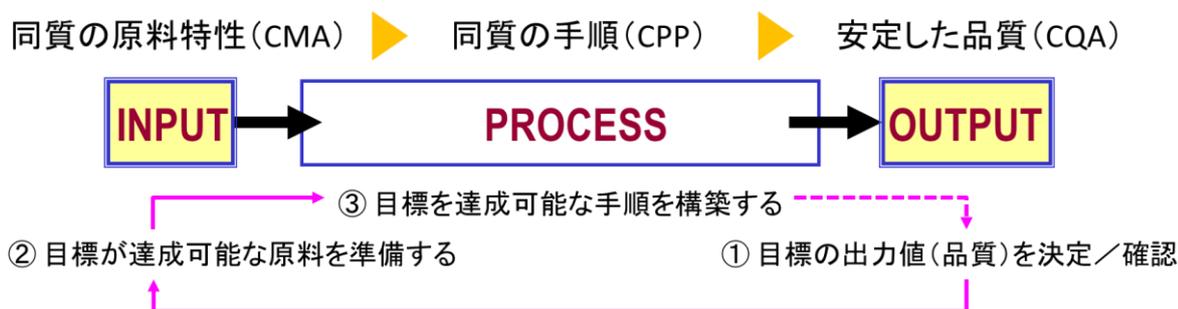


図 4.2. プロセスアプローチの基本概念

アウトプットである、目標品質の規格決定において留意すべき点は、WBSにおいて、目標品質がインプットとプロセスの要素に適切に分解できることが予測できることである。すなわち、どのように目標品質を実現できるかの、「機序」を理解できていることが求められる。機序の理解が伴わず、闇雲に目標品質を決定しても品質構築は困難であると考え。例えば、細胞加工製品の製品開発において、CQAに特定の表現型を決定したとしても、その表現型の実現方法の機序（インプットとプロセス）が論理的に予測できなければ、その表現型を目標品質とすることが不適となる。

細胞加工製品の製造では、このようなインプットとアウトプットの関係が容易に想定できるものとそうでないものが存在する。例えば、CAR-T細胞やiPS細胞由来製品は比較的容易であると認識する。CAR-T細胞では、インプットがCAR遺伝子と単核球に、プロセスが遺伝子導入作業に、そしてアウトプットがCARを発現した細胞に、それぞれ分解可能かつ定量的な決定ができると考える。iPS細胞由来製品でも、インプットが未分化iPS細胞に、プロセスが分化誘導作業に、そしてアウトプットが特定の組織（分化）細胞に、それぞれ分解可能かつ定量的な決定ができる可能性を有する。これに対し、例えば、環境系幹細胞（MSC）を原料として採用する、体性幹細胞由来の細胞加工製品では、これらの関係性構築が煩雑になりやすいと認識する。

注)

本項に係るWBSの考え方についてはAppendixにて記載する。

4.3 同等性／同質性の担保に関わる基本的な考え方

細胞加工製品の製造工程変更に係る、同等性／同質性の担保では、同等性／同質性評価に関する指針¹⁾では、(A) 技術的かつ科学的に合理性のある比較、(B) 蓄積してきた経験（知識管理）による適切な情報／データ、あるいは、(C) 非臨床や臨床試験を含む品質に関する追加の検証のいずれかが要求される。製品開発者としては、(A)が単独で実施できるように製品開発することが望ましいが、(B)の併用が不可避な事例も考慮が必要である。例えば、製造所を変更した際やスケールアップをした際や、補助試薬（ancillary materials）の変更に関しては、(B)により、変更前後の細胞特性の同等性／同質性をリスクアセスメントをふまえて論ずることが可能としている。これらは欧米においても同様である^{2),3)}。

他方、当該の指針では、製造の出発原料としての細胞株やセル・バンクの変更時には、変更後の（製造工程を含む）目的細胞のCQAを含む製品の品質規格が有効性と安全性を有すること、又はそれらを担保する科学的根拠が説明できて、はじめて議論が開始できると記されている。すなわち、アウトプットが間違いなくQTPPを満たすことを明確にしていなければ、インプットの議論も、プロセスの議論も開始することができないという、プロセスアプローチの原則（手順）に準じた考え方となる。本議論は、培地等の細胞培養プロセスに影響を及ぼすその他原料（培地等）の変更も同様である。

ここで、同等性／同質性評価の要素として挙げられるのは、細胞集団の不均一性・複雑性、力価 (Potency)、潜在的な重要品質特性、免疫学的性質、及び非細胞性不純物・混入汚染物質である。現状では、変更後の製品について、インプットやプロセスの変更要素について議論を開始する前に、アウトプットが QTPP を満たす、非臨床あるいは臨床における作用が損なわれていないことについて、(C)の検証を介さずに、説明しようとするれば、対象疾患の治療に与する固有の機序に相応する、力価試験 (Potency Assay) を準備することが最も有用であると考えられる。

4.4 ヒト体性(幹)細胞由来の細胞加工製品における CQA 決定で生じるリスク

上述の通り、組織由来細胞の初代培養から開始する体性／体性幹細胞は、製造工程開発における、アウトプットとインプットの関係性が複雑となる。例えば、これらの細胞の増幅工程では、現状では、CHO 細胞のような株化細胞や未分化 iPS 細胞のような「質の維持」が困難で、増幅により必ず劣化 (老化) する。このような質の維持に関する課題は、製造承認後における変更管理や、それに伴う同等性／同質性評価を煩雑にする可能性を生じさせる。

このような細胞加工製品の製造工程の設計における、CMA 及び CQA (目標品質) に関する要求の簡易的なイメージを図 4.3 に示す。体性／体性幹細胞は、CMA 規格と CQA 規格が近似であり、特定の CMA 規格は CQA 規格値の上限に相当する可能性が高い。そして各 CQA 規格 (目標品質) は、CMA に適合する細胞が劣化した細胞に対して、有効性を担保できる範囲 (劣化を許容する幅) で設定される。

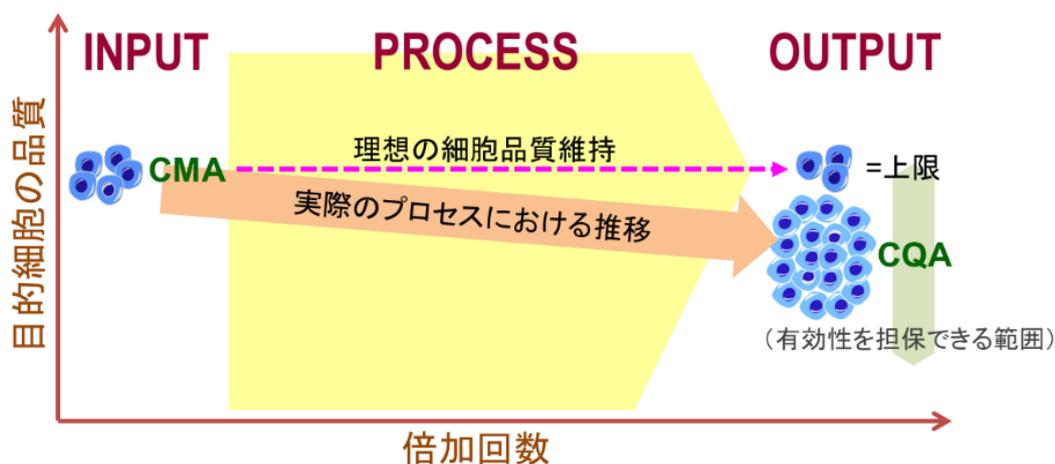


図 4.3. 体性 (幹) 細胞加工製品開発における CQA 規格及びその範囲決定の考え方

そのため、QTPP との相関を有する目標品質である、目的細胞の CQA 規格の上限となる、CMA を含む細胞原料の品質特性は、詳細に評価する必要があると考える。適切なインプットとしての原料細胞は、原則としてシングルセルからのクローニング (マスターセルバンク) が望ましいが、ドナー組織由来の初代

培養細胞を原料とする場合は、ヘテロな細胞集団であり、目標細胞が含まれることを明確に示せることが望ましい。その手法の1つとして、シングルセル RNA 解析が有用であると考えられる。

注)

シングルセル RNA 解析の事例については Appendix に示す。また有効性を担保できる範囲（あるいは下限）の評価には、ポテンシーアッセイが有効であると考えられる。ポテンシーアッセイの事例についても Appendix に示す。CQA 規格決定における、有効性を担保できる範囲を明確にする手法としては、ポテンシーアッセイに替わる評価法（例えば、液性因子やエクソソームの定量的評価）を開発することも考慮される。

5. 製造承認後の変更管理を考慮した製品設計の手順

5.1 生産計画を前提とした製品設計と製造工程開発の連携

製品開発における製品設計と製造工程開発の相関について、一般的な製品での QbD 設計手順とヒト細胞加工製品で想定される QbD アプローチによる設計手順の相違を図 5.1 に示す。一般的な手順では、製品開発段階において、定量的に評価可能かつ有効性との相関が確認できた明確な CQA を、QTPP とともに確定することを前提として、妥当性評価された CQA 確定後に生産計画を策定し、製造工程開発を開始する。このとき、製造工程開発では、CQA は製造方法と相関が生じないので、製品開発の経緯に依存せず、ユニークな設計（生産計画と手順計画）が実施できる。そのため、製造工程開発における CPP 群及び DS は、製品開発終了後に設計した製造プロセスと確定した CQA の相関で決定される。継続的な QbD の活動では、CQA を中心に、製品への影響に関する理解を進めることを前提に、変更管理の実施計画（PACMP）を進める。製造変更時は、変更に対する知識管理として、必要に応じて、CMC に関するコミットメントが求められる。

これに対し、ヒト細胞加工製品で想定される QbD アプローチにおいては、製造工程開発は、CQA の不確定性に依存して、製品設計にて採用した細胞原料や培地等のその他原料、製造方法など製造変更に対する制限を受けると認識する。製品設計段階において、ポテンシーアッセイなど、最終製品が有効性との相関を評価できる手法が得られれば、有効性と相関する品質規格として CQA の代替となり、変更管理の設計手順は一般的な手順に近似すると想定する。対して、有効性と相関する品質評価が実施できなければ、治験終了後における、細胞原料やその他原料、製造方法などの変更が、予め評価した範囲に限定されると想定する。したがって、ヒト細胞加工製品の製品開発では、明確な CQA が提示できない場合は、製品設計段階（妥当性検証前）において生産計画を想定して、承認後の手順計画や変更管理実施計画など、

製造工程開発への影響を考慮し、QTPP と CQA を確定する手順が望ましいと考える。

CQA が明確でなく、目的細胞の品質が製造方法に依存する場合は、細胞原料やその他原料など、品質への影響が想定される要件を承認後に変更することで、安全性と有効性の確認のため、再度妥当性検証・評価の実施が必要となる可能性が生じる。他方、製造プロセスは、製品設計段階において、予め承認後の生産計画を考慮し、PACMP を設計し、商業生産を考慮した CPP と DS についての検証を行った範囲で、比較的容易に工程変更できる可能性が示唆される。したがって、ヒト細胞加工製品の製品開発で想定される工程変更では、予め必要な検証を含むこれらの知識管理を運用することで、商業生産段階での工程変更時において、品質の同等性／同質性を担保できる、適切な CMC に関するコミットメントを示すことができると思う。

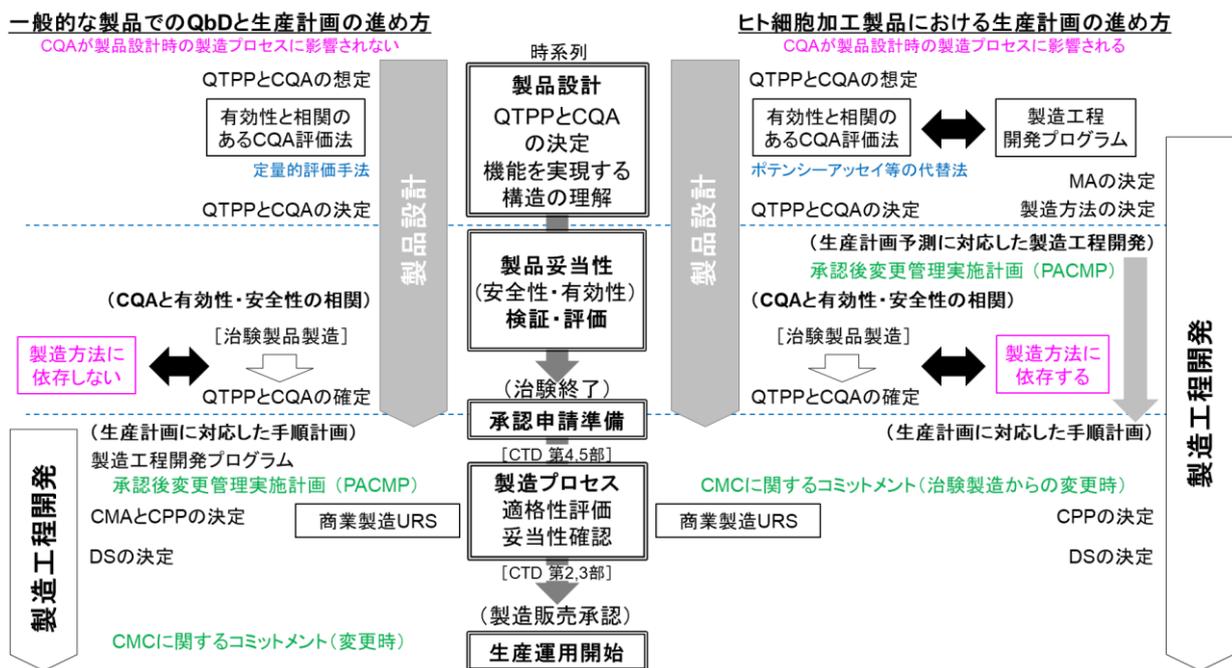


図 5.1. 一般的な製品での QbD 設計手順とヒト細胞加工製品で想定される設計手順の違い

5.2 製品設計における機能設計の基本的な考え方

化学薬品や従来の生物薬品の原薬に関する製造工程開発では、原薬の開発と製造（化学薬品及びバイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品）に関するガイドライン（ICH-Q11）で記される通り、(A) 工程パラメータの設定値及び操作範囲を規定すること、並びに、工程の再現性を証明すること及び設定された判定基準を満たすための試験を行うことを原薬の管理戦略の「従来の手法」となる QbT 手法、もしくは、(B) リスクマネジメントと科学的知識をより広く活用し、原薬の CQA に影響する工程パラメ

ータと単位操作を特定して理解するとともに、原薬のライフサイクル全般に適用できる適切な管理戦略を開発する「より進んだ手法」となる、いずれかが採られてきた。

QbD 手法において、目的細胞とその製造工程に関して深く理解することは、柔軟で合理的な製品製造を行う際の基盤となる。製品製造の柔軟性と合理性の程度は、製造販売承認申請又は製造工程変更申請で提示される、製品品質に関する科学的知識のレベルに依存する。医薬品等の製造工程開発の中でも、複雑な細胞を最終製品の主成分（目的細胞）として製造するヒト細胞加工製品の製造工程開発では、製品のライフサイクルを通じた製造・品質及び臨床成績に関する知識の集積や理解が、特に重要となる。よって、ヒト細胞加工製品の製品設計では、上述した製造工程開発に資する知識の集積や理解を目的とした、目標品質の機能設計が求められると考える。

製品設計段階において、ヒト細胞加工製品の機能設計を実施する場合に注意すべき点は、病原性感染因子の混入のように安全性への影響が明白な特性を除き、目的細胞の CQA を含む、出荷判定時における最終製品の CQA（本書では、fCQA と定義）の多くは、臨床での有効性と安全性に関するデータに基づきその重要性の検証が行われるまでは、あくまで潜在的／見込み的（potential）なものであること、すなわち最終製品の品質確保において必要なものであるか、十分なものであるかは製品開発の初期段階（特にヒトへの臨床投与開始前の段階）では確証がないものが多いことである。この点については、ヒト細胞加工製品の CMA や出発物・中間製品の CQA（本書では、mCQA、iCQA と定義する）、及び、CPP 群についても同様である。

5.3 最終製品の規格設定の手順

ヒト細胞加工製品の機能設計では、最終製品の構成要素となる目的細胞について、例えば、目的外の細胞の混入を規定するための細胞純度をはじめとして、細胞生存率、形態学的特徴、細胞増殖特性、生化学的指標、免疫学的指標、特徴的産生物質、核型、その他適切な遺伝型又は表現型の指標など、適切な規格を決定する必要がある。必要に応じて機能解析を行うことが求められる。製造環境や培養期間の妥当性や細胞の安定性を評価するために適切な細胞特性指標等を示す必要がある。これらの検討結果から患者に製品を適用する際に選択すべき目的細胞の CQA 及び fCQA を明らかにしておく。これらの検討に際しては、あらかじめ試験的検体を用いた検討によって実施・検証しておくことでも良いが、これらの検討結果から原料としてドナー由来の細胞を適用する際に選択すべき重要細胞特性指標（理想的な細胞原料の CMA 規格値）を明らかにしておく必要がある。

最終製品の規格及び試験方法については、対象とする細胞・組織の種類及び性質、製造方法、各製品の臨床使用目的や使用方法、安定性、利用可能な試験法等によって異なると考えられるため、取り扱う細胞・組織によってこれらの違いを十分に考慮して設定することが求められる。また、製造工程の妥当性の検証と一定性の維持管理法、中間製品の品質管理等との相互補完関係を考慮に入れて、全体として品質

管理の目的が達成されるとの観点から、合理的に規格及び試験方法を設定し、その根拠を示す必要がある。

品質と安全確保に関する指針⁴⁾¹⁰⁾にて例示される、最終製品における一般的な品質管理項目及び試験は、(1) 細胞数並びに生存率、(2) 確認試験（形態学的特徴、生化学的指標、免疫学的指標、特徴的産生物質その他適切な遺伝型あるいは表現型のうち必要なもの）、(3) 細胞の純度試験（目的細胞／目的細胞以外）、(4) 細胞由来の目的外生理活性物質に関する試験、(5) 製造工程由来不純物試験、(6) 無菌試験及びマイコプラズマ否定試験、(7) エンドトキシン試験、(8) ウイルス試験、(9) 効能試験、(11) 力学的適合性試験が挙げられる。最終製品の品質を担保するには、これらを適切に取捨選択して品質管理項目とし、適切な試験法を構築し、適宜に各試験を実施する必要がある。

品質管理項目は、製品の安全性とともに有効性を担保できるように、項目と基準を決定することが望ましい。一方、現状では、これらの試験（特に確認試験）が規格値を満たしたとしても、適用疾患に対する有効性を担保できない製品が想定される。その場合、ヒト細胞加工製品は、最終製品をプロセスの結果を伴わずに単独で評価（QbT）することは困難なため、適切な原材料を用い、逸脱無く実施され、目的とする（有効性が担保できる）品質の製品を恒常的に製造できるプロセスの保証を前提に、「出荷判定時の品質試験」として採用する。ここで、目的とする品質の保証ができるプロセスとは、妥当性検証・評価（治験等）により担保された原材料、製造方法及び手順が基準となる。

5.4 機能設計と生産設計

製品設計では、図 5.2 の通り、製品の QTPP とそれに伴う fCQA の決定段階において、製品のライフサイクルに関わる生産計画を考慮した CMA や候補製造方法の決定など、fCQA への影響を加味した機能設計を実施する必要がある。その手順の概要を以下に記す。

先ず、想定する対象疾患と適用方法を前提として、目標を満たす特定の製品の特性（TPP: target product profile）を想定する。（例えば、成分（細胞種）や、性状、保管条件、投与方法、用量、作用機序、動態など。）TPP を満たす製品の機能とそれらの関連を求め、各機能を実現させる構造を求める設計（機能設計）を次のように実施する。詳細は次のようになる。

- TPP のうち、特に特定の製造プロセスを経た最終物が満たす製品特性 QTPP を決定する。
- QTPP を実現する fCQA を決定する。そのために必要な品質特性（QA）を抽出する。
- fCQA を満たす特定の製造プロセスを経た、目的細胞の CQA を決定する。
- 目的細胞の CQA を実現する細胞原料及び培地等その他原料の物質特性（MA）を決定する。
- 目的細胞の CQA 及び QA を実現するための、培養方法及び培養環境の条件（温湿度、酸素濃度など）を決定し、培地や補助材料、培養基材などの「細胞培養のプロセス」に影響を及ぼす、試薬・工程資材の仕様（CMA に関わる規格）を決定する。規格の決定においては、製品のライフサイク

ルを通じて、一貫した品質が保証できる調達管理を考慮する。

- fCQA に強く影響を及ぼす製造工程については、予めその QA と工程パラメータ PP の関係性について、技術開発段階で評価を行っておくことが望ましい。(知識管理)

目的細胞の CQA を含む、fCQA 及び QA 群は、定量的な評価法を獲得することで、できる限り定量的に特定する。fCQA の特定では、有効性の関係性評価が、有効成分の定量的な解析値によるものが望ましいが、ポテンシーアッセイなど、複数の間接的な評価手法によって、投与（臨床試験）以外の方法により、再現性を確認できることにて代用が可能となる。特定した fCQA 及び QTPP は、非臨床試験及び臨床試験により、製品に関わる妥当性評価を実施する。妥当性評価では、QTPP が想定する安全性／有効性を満たすことを確認（検証・評価）し、fCQA を確定する。

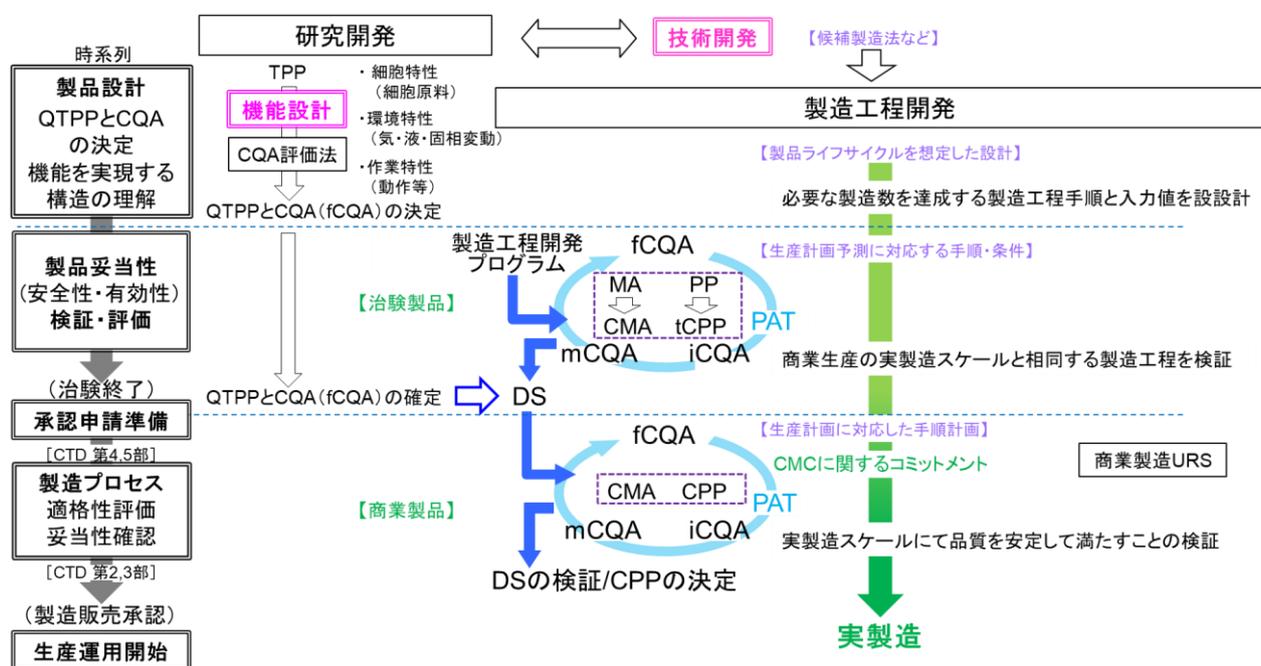


図 5.2. ヒト細胞加工製品開発における研究開発と製造工程開発の理想的な時系列フロー

5.5 生産設計に準じた製造工程開発の開始

細胞加工製品の fCQA を再現性よく、継続的に実現する設計（生産設計）は、製品開発の開始時より、製品の機能設計と併せて実施することが望ましい。製品設計段階においてより明確（定量的に分析可能）な fCQA が決定されれば、品質実現のための重要な原料（物質）特性（CMA）及び適切な培養条件（CPP 群及び DS）がより柔軟に決定が可能となり、製造工程開発の変更管理における自由度が高くなる。

一般的な製造工程開発では、製品の承認後に生産計画を決定し、その後手順設計とともに実施する。このとき計画する実生産レベルでの製造工程の検証が実施される。一方で、近年の新モダリティ製品のよ

うに、fCQA が明確ではなく、定量的に評価できない場合は、マルチポテンシーアッセイなどの代替評価法を併用しても、原料やプロセスの変更が fCQA（目的細胞の CQA）に与える影響を網羅的に評価することが難しく、細胞培養プロセスの工程設計が煩雑になり、プロセス・イズ・プロダクトの考え方で、製品開発段階より変更管理計画を実施することが求められている。

細胞加工製品の品質確保では、ポテンシーアッセイなどの評価ツールが不十分であれば、細胞原料や培地等及び基材などに依存する目的細胞の CQA に対しての影響が考慮されるため、その他原料や工程資材の仕様及び規格に関する承認後の変更が困難となる可能性を想定する。そのような場合、商業生産時において培地等のその他原料や工程資材コストの削減による製品単価（CoG: cost of goods）を低減するには、製品設計のより早い段階より、工程解析技術（PAT）を活用することによって、各構成物及び細胞培養プロセスが目的細胞の CQA に及ぼす影響を理解することで、妥当性が得られる設計を実施し、適切な要求仕様を決定する開発が要求されると想定する。

上述の通り、増幅や分化誘導などで一定条件を維持することで、細胞原料の CMA から目的細胞の CQA に至る細胞培養プロセスでは、細胞の播種密度や培養中の細胞占有面積率、培地成分あるいは細胞代謝物の濃度、液温や pH などの値が目的細胞の CQA、ひいては fCQA に影響を及ぼす。これらは、細胞培養プロセスに対する一次的な工程パラメータ群と定義できる。一次的な工程パラメータ群は、製品妥当性評価後での変更が困難になると想定されるので、機能設計の段階で変更管理戦略が考慮されていることが望ましい。特に、培地等の成分は、最終製品の fCQA に対して MA 群として定義されるが、これらの一次的な工程パラメータに含まれるため、製造工程開発において、適切な変更に伴う同等性／同質性評価が求められる。

注)

目的細胞の CQA と一次的な工程パラメータとの相関に関する事例は Appendix に示される。

次に、現状の間葉系幹細胞や人工多能性幹細胞等の、幹細胞を原料とする細胞加工製品の製造は、製造技術が未成熟である。そのため、細胞培養プロセスを含む、細胞の播種から回収までの全期間における細胞加工プロセス（以下、全体工程という）を通じて、均一の培養条件を維持したまま実施することが難しく、培地交換や継代作業など、全体工程に乱れを生じさせる可能性がある、複数の工程群（以下、単位工程という）を繰り返し実施する構成となることがある。これらは、全体工程の細胞培養プロセスに対する二次的な工程パラメータ群と定義できる。ヒト細胞加工製品の製造工程開発では、これらの工程パラメータ群の相関を理解すること、及び各工程パラメータの決定時期について、適切に考慮することが重要となる。

複数の単位工程より生じる目的細胞の CQA 及び fCQA への影響は、スケールアップの容量あるいは数量変更や自動化による手順変更など、製造の仕様の違いにより、クリティカリティが変動することが想

定される。そのため、商業生産における単位工程の工程特性、及び、治験製造における工程特性との差異は、製品のライフサイクルを通して同等性を確保するため、予め製造工程について評価しておく必要がある。またここで、培地等の成分は MA として設定するが、上述の通り、細胞培養プロセスにおける CPP に相当することを前提に、詳細に fCQA への影響を考慮し、詳細な受入規格を設定することで、適切な管理が求められる。

治験製品の製造工程は、これら fCQA への影響が評価された工程手順を採用し、製品のライフサイクルを通して製品の同等性／同質性の確保が可能となるように実施し、PAT の活用を伴い、検証することが求められる。具体的には、製品設計段階において生産設計を実施し、商業製品の生産計画(条件及び環境)を加味した、製品の同等性／同質性が担保される品質を満たす製造工程であることを検証することにより、製品の承認後における変更管理戦略を考慮した上で DS を設計することが望ましい。

このとき、作業による二次的な工程パラメータ群は、製品のライフサイクルを考慮した生産設計に基づいた、商業生産において想定される製造工程を考慮し、CQA (iCQA あるいは fCQA) に生じる影響を理解した重要工程パラメータ tCPP とその DS を設定しておくことが望ましい。また、凍結細胞の起眠などを伴う原料(細胞)投入プロセスでは、細胞原料が期待通りの増幅能を有する品質特性(mCQA)を確保するように、解凍等を含む作業プロセスを最適化することが重要と考える。

6. ヒト細胞加工製品製造の製造工程開発の手順

製品の機能設計と製造工程開発を含む、ヒト細胞加工製品の生産設計の考え方は、図 6.1 の各項目を参照し、製品開発の実施手順を考慮することが望ましいと考える。本章では、その詳細について記す。

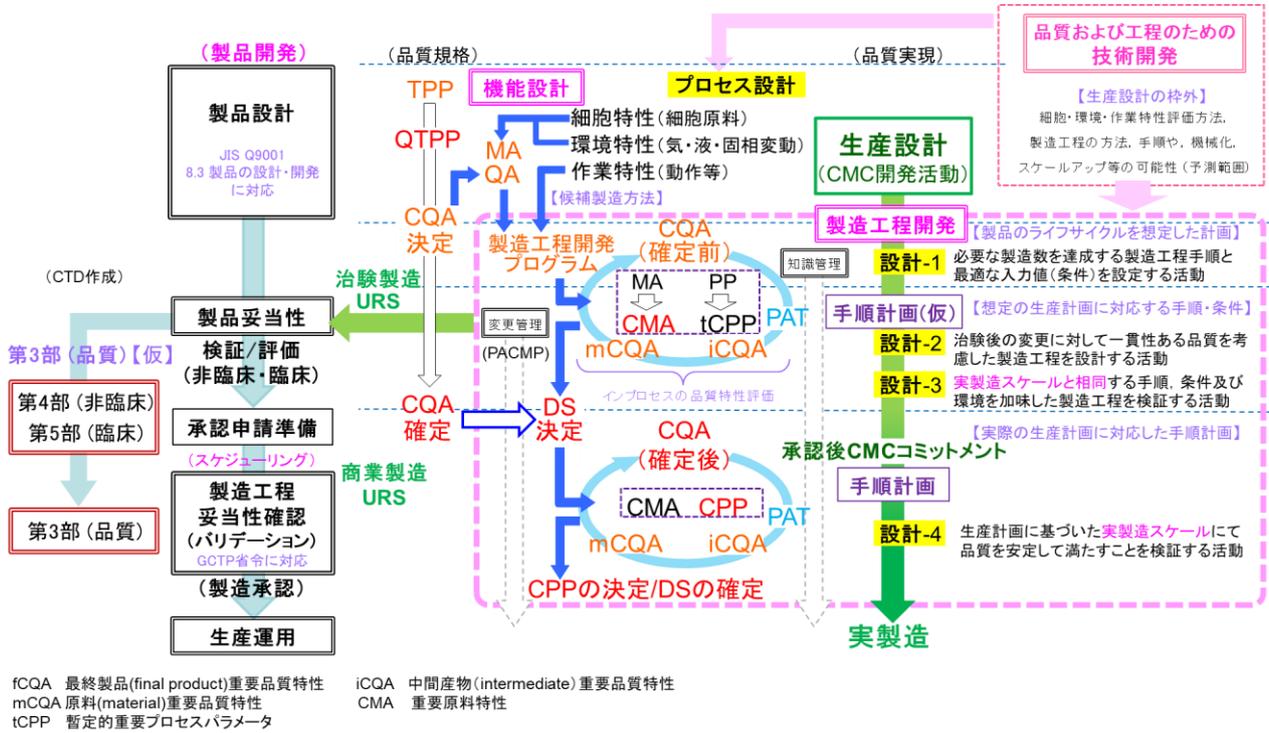


図 6.1. ヒト細胞加工製品開発で想定される生産設計に対する機能設計と製造工程開発の相関図

6.1 最終製品の品質に関する考え方

6.1.1 最終製品に関連する目的細胞の品質

目的細胞に求める品質は、最終製品の開発に影響する目的細胞の生物学的な性質又は特性に関する知識及び理解、並びに最終製品における目的細胞の使用を考慮して決定する必要がある（例えば、目的細胞の作用機序は、最終製品の形状の設定に影響することがある）。最終製品の QTPP、最終製品に設定される fCQA、及び、類似する製品からの過去の経験などを考慮しながら、目的細胞の品質及び CQA を設定する。目的細胞の CQA 及び fCQA に関する知識や理解は、製品開発の過程で深めることができる。

6.1.2 製品開発の重要ツール

品質リスクマネジメント (QRM, ICH-Q9 参照) は、製造工程の評価、品質特性及び製造プロセスパラメータの評価、及び目標とする品質のロットを恒常的に生産するための品質の再現性の向上など、

様々な取り組みにおいて活用できる。リスクアセスメントは、開発過程の初期から実施し、更なる知識・理解が得られた後もこれらを活用しつつ、繰り返し実施することが望ましい。

知識管理（ICH-Q10 参照）も製造工程開発に役立つ。既に得られている知識（prior knowledge）や関連研究などを知識の情報源とする。既に得られている知識には、生物学、化学や工学技術などにおける確固たる知見・文献及びこれらを適用した製造経験などがありうる。

6.1.3 開発の手法

製剤開発に関するガイドラインには、製品開発戦略は企業や製品によって異なること及び開発の手法及び範囲も一様ではないと記されている。これらは、細胞加工製品の主成分である目的細胞の製造工程の開発にも同様に当てはまる。したがって、目的細胞の製造工程についても、QbT 手法あるいは QbD 手法、又は両者を組合せて開発することができると考えられる。但し、細胞加工製品の主成分である目的細胞の QbT 評価は原則として困難であり、製造工程開発に QbD 的な手法（QbD アプローチ）を取り入れる場合でも、以下の点に留意する必要がある：

- 最終製品が生細胞であるため、QTPP に関連する fCQA、及び、目的細胞の CQA を網羅的に特定することができるとは限らない。
- 従来の生物薬品、すなわち遺伝子組換え体細胞又は非組換え体細胞のタンパク質発現系から培養により産生されて高度に精製されることにより製造される医薬品のように既存の一連の分析方法を用いての特性解析が可能であるとは限らない。
- つまり、開発初期段階における目的細胞の製造プロセスは、そのような限定的な品質特性指標のマトリックス（組み合わせ）から少しでも QTPP に迫ることであり、その妥当性は、ロット間での品質の再現性の評価に依拠して議論できる範囲に限られる。
- 開発初期段階（特にヒトへの臨床投与開始前の段階）において各製造工程における品質特性と臨床の有効性や安全性との相関性が十分に示されていない場合、あるいは作用機序が解明されていない場合、すなわち原料・中間製品・製品の品質特性に CQA としての確証があるものが乏しく、CQA とされた品質特性の多くが、その可能性を持つと見込まれるものが設定されたに過ぎない場合、開発者は、ヒトへの臨床投与後の有効性や安全性に関する情報を活用しつつ、設定された CQA の妥当性や充足性を検証する必要がある。

目的細胞の製造工程の開発では、最低限、以下のことを実施する必要がある：

- 目的細胞の品質に影響を及ぼす特性の検討と管理が出来るように、目的細胞に関連すると見込まれる各 CQA（mCQA, iCQA, fCQA）を特定又は設定する
- 適切な製造工程を定める。
- 工程の能力と目的細胞の品質を確実にするために管理戦略（ICH-Q10 参照）を定める。

- 開発初期段階（特にヒトへの臨床投与開始前の段階）においては、最終製品及び目的細胞の CQA 設定は、臨床での有効性又は安全性に外挿性があると見込まれる品質特性指標又は類似する製品からの過去の経験などを考慮しながら行う。

QbD アプローチの活用では、製造工程開発に対してさらに以下の要素が含まれることになる：

- 製造工程を評価、理解及び最適化するための体系的な手法には、以下の事項を含める。
 - 既に得られている知識、実験及びリスクアセスメントなどを通して、fCQA に影響を及ぼすことがある mCQA、iCQA 及び CPP を特定又は設定する。
 - mCQA、iCQA 及び CPP と、fCQA とを関連付ける機能的特性を、既に得られている知識及び非臨床試験データをもとに（及び臨床投与開始後の場合は臨床データももとにして）明らかにする。
- QbD アプローチを、品質リスクマネジメントと組み合わせて活用することにより、例えば DS の提案を含む、適切な管理戦略を構築することができる。

QbD アプローチにより得られる知識と理解の深化により、製品のライフサイクルの全期間を通じた適切な変更管理の実施が促進されることを期待できると考える。

6.1.4 目的細胞の CQA

重要品質特性、CQA とは、「物理学的、化学的、生物学的、微生物学的特性又は性質のうち、目的とする製品の品質を保証するために、適切な限度内、範囲内、分布内にあるべき特性又は性質である。CQA は通常、原薬、添加剤、中間体（中間製品）及び製剤と関連している。」と定義される（ICH-Q8 参照）。fCQA に含まれる目的細胞の CQA は、製造工程開発の指標として使用される。製品の開発段階が進み目的細胞に関する知識及び工程の理解が深まるにつれて、その同等性／同質性評価を含む、妥当性と充足性を検証する必要がある。

目的細胞の CQA には通常、確認試験、純度、生物学的活性、安定性に関して、それらに影響を及ぼす性質又は特性が含まれる。物理的性質が最終製品の製造や機能に関して重要な場合、目的細胞の CQA として指定できる。ヒト細胞加工製品の場合、fCQA のほとんどは目的細胞に関連するものであることから、目的細胞の品質や製造工程に直接由来するものだけと言える。

不純物は、最終製品の安全性に潜在的な影響がある事から、目的細胞の CQA として重要なものとして位置付けられる。目的細胞の不純物には、有機不純物（潜在する変異原性不純物を含む）、無機不純物（例えば金属残留物）の他に、血清・抗生物質・有害細胞の混入が含まれる。目的細胞の CQA には、製造工程には本来存在してはいけないはずの外来性汚染物質（例えば、外来性ウイルス、バクテリアあるいはマイコプラズマ）が否定されることも含まれていなければならない（以上は、fCQA の評価項目に含まれていれば、細胞の CQA に限定しなくても差し支えない。）但し、特に病原性ウイルスによる

内在性汚染の否定については、通常は、原料の段階での品質特性（CMA）として管理が行われる。

構造が複雑な目的細胞の CQA を網羅的に特定することは、非常に困難である。一般的に細胞加工製品の品質特性の多くは、それぞれの臨床上の有効性及び安全性に及ぼす影響を十分に評価することが不可能である。但し、リスクアセスメントにより、品質特性のランク付け又は優先順位付けを行うことはできる。開発初期は、文献や類似製品での経験により既に得られている知識を使用することができる。設定された目的細胞の CQA の妥当性や充足性の評価は、製品のライフサイクルにおける開発データ（非臨床試験及び臨床試験のデータを含む）により繰り返し更新を検討（照査）することが望ましい。目的細胞の作用機序や生物学的特性に関する知識は、目的細胞の CQA となる可能性のある品質特性についてのリスクアセスメントに役立てることができる。

6.1.5 目的細胞の CQA と CMA, mCQA, iCQA 及び CPP との関連付け

目的細胞の CQA を構成するプロセスの特性は、製造工程の開発プログラムにより、原料や中間製品の品質特性や工程パラメータを CMA, mCQA, iCQA 及び CPP として管理するかを特定又は設定する必要がある。リスクアセスメントは、目的細胞の CQA 又は臨床上の有効性若しくは安全性に影響を及ぼしうる CMA, mCQA, iCQA 及び CPP を特定するために役立つ。目的細胞若しくは最終製品の品質又は臨床上の有効性あるいは安全性に対して重要であることが判明した、原料や中間製品における特性あるいはパラメータについては、管理戦略の中で取り扱うことが望ましい。

目的細胞の上流に位置する各種の原料や中間製品の管理戦略の要素を設定するために実施するリスクアセスメントでは、目的細胞の品質に関連する製造工程の能力、特性の検出能力、及び影響の重大性の評価などが行われる。例えば、原料又は中間製品中の不純物と目的細胞の CQA との関連性を評価する場合、目的細胞の製造工程がその不純物又はその誘導体を除去するために備えている能力を評価において考慮する必要がある。不純物に関連するリスクは、原料／中間製品の規格や下流工程における除去能力をもとに評価し、受け入れることができるようになる。但し、ヒト細胞加工製品の製造においては、不純物を徹底的に除去又は不活化するための頑健な工程を挿入することが困難である場合が多いことに注意を要する。こうしたリスク評価では、目的細胞における検出能力に一定の限界がある場合にも同様に目的細胞の CQA が特定されうる（例えば、ウイルス安全性）。このような場合、そうした fCQA は、工程の上流の適切な時点において（例えば、内在性のウイルス安全性の場合には細胞原料の CMA として）管理する必要がある。ヒト細胞加工製品の開発・製造において、不純物としての有害細胞の知識と管理は、従来の医薬品にはない特有かつ重要な課題である。目的細胞に混入する有害細胞の由来と挙動及び混入防止や除去の方法、並びに検出方法を理解することが重要である。

QbT 手法の場合、原料及び中間製品の規格並びに工程パラメータの範囲は、主にバッチの製造工程履歴と一変量実験に基づく。一般的な QbD 手法では、fCQA と、CMA 及び mCQA/iCQA 並びに CPP

との関係について、より詳細な理解が得られることが期待できる。但し、複雑な生細胞を主成分とするヒト細胞加工製品、特にその開発初期段階では、目的細胞の CQA を含む fCQA が網羅的に把握されているとは限らないため、mCQA 及び iCQA 並びに CPP と臨床上の有効性や安全性との関係が明らかとなったとしても目的細胞の CQA や fCQA との関係については明らかにならない、ということも考えられ得るので留意が必要である。

製造工手開発では、リスクアセスメントを行うことで、CQA に影響を及ぼしそうな工程の在り処を特定できる可能性がある。さらにリスクアセスメントを行うことにより、開発作業を、工程と品質のつながりをより深く理解する必要がある部分に集中させることができる可能性がある。製品開発において QbD アプローチを採用することで、適切な物質の規格と工程パラメータ範囲の決定は、以下に示すような順序になると想定できる：

- 製品設計段階より工程の変動の潜在的な原因を特定する。
- 既に得られている知識やリスクアセスメント手法などに基づき、目的細胞の品質に最も大きな影響を及ぼしそうな原料・中間製品の品質特性及び工程パラメータを特定する。
- 目的細胞の CQA (若しくは fCQA 又は臨床上の有効性/安全性) と CMA 及び mCQA/iCQA 並びに CPP のつながりを特定し、関連性を確認するために、研究 (例えば、多変量実験計画、シミュレーション、モデル化等) を計画し実施する。
- 必要に応じて DS の設定を含め、適切な範囲を確立するためにデータを分析し、評価する。

製造工程開発の検討を進めるには小規模な工程モデルなどを使用して裏付けを得ることが有用であると推定する。但し、モデルの開発においてはスケール効果を考慮に入れる必要があるとともに、構築を目指す商業生産の製造工程が適切に反映されている必要がある。科学的に妥当性のあるモデルにより製品品質 (アウトプット) を予測することが可能であり、各種のスケール及び設備を通して操作条件を外挿することを裏付けるために用いることができる。

6.2 細胞製造性の理解

ヒト細胞加工製品の製造工程開発では、生きた細胞を製造プロセスに含めることで生じる工程の不安定性を理解する必要がある。機能設計において、製品のライフサイクルを通じて一貫した品質が要求される MA とは異なり、製造工程の設計において構成される工程パラメータは、スケールアップや機械化など、製品のライフサイクルの各段階に応じた変更の可能性が考慮される。製品のライフサイクルに対応した製造工程の変更管理を適切に実施するには、生きた細胞を製品とする製造の可能性である、細胞製造性を理解する必要がある¹¹⁾。本項では細胞製造性について概説する。

6.2.1 細胞製造性

ヒト細胞加工製品の製造プロセスでは、系内の細胞が適切に制御できなければ、比較的短い時間経過

で活性の低下や凝集，細胞死あるいは質変化などの変化が生じる。そのため，製造工程開発では，製品の品質確保のため，細胞の状態維持を最優先に最善の手順を決定する必要があり，時間及び動作をケアした緻密な作業手順（工程パラメータ群）の構築が不可欠となる。

細胞製造性を考慮した製造工程開発では，細胞を扱うことで生じる系内の変動を最小限に抑えるために必要な，固有の特性を理解する必要がある。細胞製造における固有の特性には，細胞培養プロセスに依存する，細胞間の不均質を誘導する内なる乱れ（細胞の不確定性，時間依存性，遅延性，遅発性）が挙げられる。具体的に，原料であり製品である細胞は，不確定要素が多く，図 6.2 のように，工程内において，環境より生じる影響により細胞自身がイベントを引き起こす。その主たる影響は，変化を止められない細胞が逐次に状態を変化させること（時間依存性）で顕現する。変化のイベントは，発生（シグナル開始）直後で検出することは困難であり，シグナル開始から検出可能な表現型を提示するまでに時間がかかるというタイムラグが生じること（時間遅発性）など，時間に起因する変動を有する。また，目的細胞が得られたかの判定においても，実際にイベントが発生した実時間ではなく，後になってからでしか結果が得られないというタイムラグが生じること（時間遅延性）を考慮する必要がある。

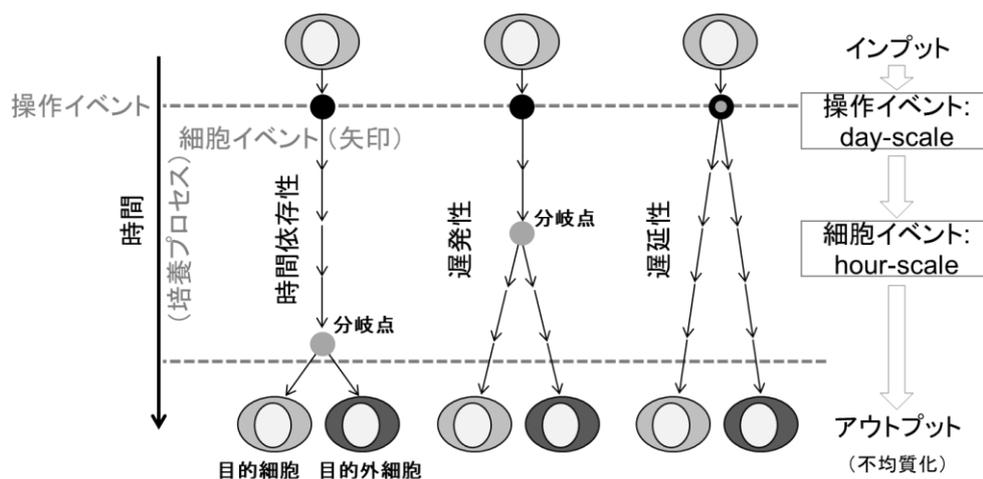


図 6.2 細胞培養プロセスにおける細胞特性の変動

細胞培養プロセスを伴う製造の全体工程は，製造期間が長期かつ複数の単位工程により構成される。製造プロセスでは，day-scale で行う工程中の操作イベントと，hour-scale での一連の細胞イベントとの不一致により，得られる細胞群が不均質となる。その結果として，個々の工程での内なる乱れが累積し，最終製品における品質変動が助長される可能性が生じる。また，これらの品質変動は，製品毎で固有（再現性がある）とは限らない。ヒト細胞加工製品の製造では，従来の外乱の制御に加え，インプットの質変動を考慮し，さらに，細胞培養プロセスにおける操作により生じる内なる乱れを制御する，既存の製造とは異なる概念の工程設計が不可欠である。また，このとき，工程あるいは作業の終了時（中

間製品のアウトプット) から次工程/作業の開始時(中間製品のインプット)の間において、細胞に必要な以上の変化を生じさせず、再現性良く全工程が実施できるような、工程/作業間の連結を考慮する「つなぐ技術」¹²⁾が不可欠となる。

6.2.2 細胞製造性を理解したプロセスパラメータの制御

ヒト細胞加工製品の製造工程開発では、図 6.3 に示すように、工程作業の動作(①系入力)が、細胞応答により生じる結果(アウトプット)に対し、どのような乱れを生じさせるか(②系出力値の安定性/不安定性)を網羅的に理解する必要がある。CPP 候補となる工程パラメータは、工程作業の全ての動作に対し、①と②の相関を理解し、そのクリティカリティに応じて分類することで、適切に抽出することができる。このような CPP 候補の抽出方法を開発し、適切に CQA に対する CPP の提示ができるようにすることで、商業生産におけるスケールアップや機械化など、製品のライフサイクルを考慮した製品開発が可能になると考える。

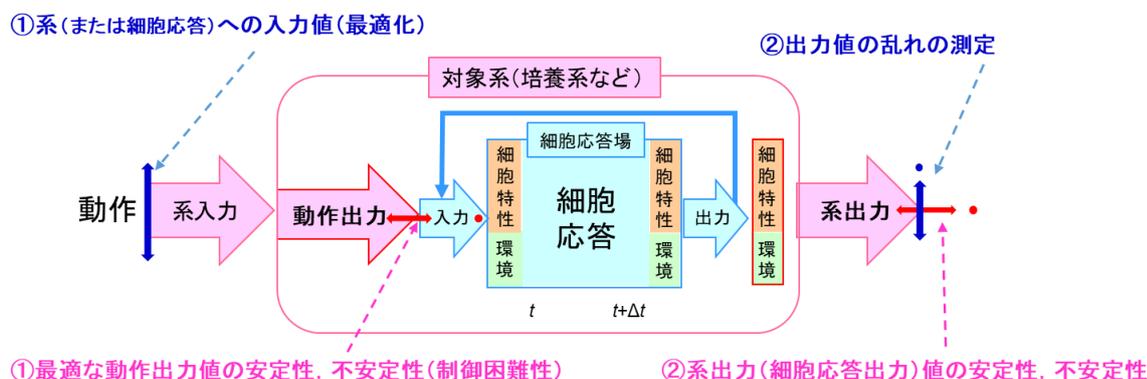


図 6.3 細胞加工の動作入力に対する細胞応答の系出力の相関イメージ

6.3 製造工程開発

6.3.1 概要

6.3.1.1 ヒト細胞加工製品における製造工程開発の特徴

前章で述べたように、ヒト細胞加工製品の QbD アプローチによる製造工程開発では、CQA の不確定性に依存して、製品設計で採用した細胞特性や環境特性、作業特性による製造変更への制限を受けると認識する。従って、ヒト細胞加工製品の製造工程開発においては、図 6.1 に示される、原則として、設計-1 から設計-4 までを順に考慮することが望ましく、本項ではこれに沿って概説する。

ヒト細胞加工製品における製造工程開発は、医薬品に比べて、まだ未成熟な領域であり、経験に基づく実施(簡略化)が難しい場合が考えられる。本書では、CPP 決定のためのリスク評価において、主観性(事業者又は製品毎の戦略)を管理して最小化することを考慮し、原則論を提案している。

6.3.1.2 工程のための技術開発と製造工程開発

製造工程開発では、初めに、製造工程に関する必要な技術などの知識を整理するが、留意点として、工程のための技術開発については、fCQA が確定されていない状況で実施されることが多い。従って、下記のような段階を経て工程のための技術の評価し、製造工程開発を開始することが望ましい。製造時の MA 及び fCQA が暫定的に決定されている場合には、各段階は省略することも可能である。

- ・モデル細胞を用いて、工程単位での Critical index を用いた最適化。
- ・製造時に用いる細胞原料を用いて、工程単位での Critical index を用いた最適化。
- ・製造時に用いる細胞原料を用いて、製造工程全体での各 Critical index を用いた最適化。
- ・製造時に用いる細胞原料を用いて、製造工程全体での fCQA を用いた最適化。

6.3.1.3 製品設計に基づく機能設計及び生産設計

ヒト細胞加工製品の製造工程開発では、6.3.1.1 項で述べたように、承認前後での製造工程の変更が困難であるため、予め生産設計を想定した上で製造工程開発を実施することが望ましい。また、5.1 項に示す目的細胞の CQA を含む、fCQA を満たす機能設計が行われている必要がある。機能設計及び生産設計において、留意すべき点としては、下記の項目が挙げられる。

- ・機能設計においては、製品設計に基づき要求事項を明確化することが望ましい。(明確化の程度によって、将来的な製造工程変更の容易性が変化すると考えられる。)
- ・生産設計においては、想定される製品出荷数及び品質検査の抜き取りから、製品のライフサイクルを通じて達成可能となるように設計することが望ましい。

6.3.1.4 実製造に向けた生産設計に基づく製造工程開発の要求

6.3.1.2 項で実施された工程のための技術開発で開発された製造工程の技術に対して、本項では、実製造に向けた生産設計に基づく製造工程開発に採用することを想定している。工程のための技術開発で構築された技術は、特定の生産設計が考慮されていないため、実製造での製造工程採用時に生じる環境・動線・準備時間・製造工程での作業時間の変化を考慮することが重要となる。詳細については、5.3.3 項にて記載する。

6.3.2 製品設計に基づく機能設計

6.3.2.1 原料特性 (MA) の理解

機能設計においては、原料特性 (MA) の理解を行うことが重要である。特に、細胞加工製品の場合、MA が、製品の主成分である、目的細胞の品質に影響することが多い為、QTPP と fCQA 決定時に抽出される品質特性、QA 群を満たすことが可能な MA の設定及びその理解が次項以降の候補製造方法の決定や製造工程開発に大きく影響すると考える。特に、製造工程開発の前段階では、想定される製品に採用する原材料と同じものが使用できるとは限らないので、留意が必要である。MA の理解において、留

意すべき点としては、下記の項目が挙げられる。

- ・想定される製品に対する細胞原料と同等の細胞原料を製造工程開発の前段階（製品設計）から採用することが望ましい。製造工程開発中に変更があった場合には、リスク評価を行い、これまでの検討で得られた知識管理において、活用可能なものを区別して実施することが求められる。
- ・想定される製造工程において、原料となる細胞の特性（細胞原料の CMA）が、想定される目的細胞の CQA を満たすことを検証するのが望ましい。
- ・その他原料（補助試薬）の選択においては、製品のライフサイクルを通して製品の同等性／同質性の確保が可能となるように、必要に応じて代替品の適用も考慮して採用することが望ましい。
- ・将来的な原料等の変更が見込まれる場合には、製造工程の変更管理に関する容易性も考慮することが望ましい。

6.3.2.2 想定される生産設計に基づく候補製造方法

製品設計から想定される生産設計に基づき、必要な製造数を達成することが可能な候補製造方法及び手順を決定する。候補製造方法及び手順の決定において、留意すべき点としては、下記の項目が挙げられる。

- ・製品のライフサイクルを通して製品の同等性／同質性の担保が可能となるような製造方法及び手順を候補とすることが望ましい。（特に将来的な工程変更を想定している場合、変更管理の容易性も考慮することで、次項の製造工程開発プログラムの実施が容易になる。）
- ・製品設計に基づき設定された製造工程（全体工程および部分工程の方法及び手順）が、CQA 及び PAT による製造工程の理解より、妥当性を以て採用されることが望ましい。

6.3.3 承認申請に向けた製造工程開発

注)

本項に係る実施例については [Appendix](#) にて記載する。

6.3.3.1 製造工程開発プログラムの策定

製造工程開発プログラムの策定においては、6.3.2 項の機能設計に基づき、策定する。本書においては、下記、設計-1 から設計-4 をプログラムとして製造工程開発の実施を行う。製造工程開発プログラムの策定において、留意すべき点としては、下記の項目が挙げられる。

- ・将来的な製造変更実施計画（PACMP）を見越した、製造工程開発プログラムを構築することが望ましい。
- ・リスクマネジメントの実施に当たっては、主観性を管理し、最小限とすることが望ましい。

6.3.3.2 設計-1（必要な製造数を達成する製造工程手順と最適な入力値を設定する活動）

設計-1 においては、必要な製造数を達成する製造工程手順と最適な入力値を設定する活動と定義し

ており、実製造施設を想定した製造工程手順を構築することを想定している。本項では、下記設計-1の項目を実施することとして製造工程開発を進めている。

設計-1において、留意すべき点としては、下記の項目が挙げられる。

- ・ 6.3.2.1 項での MA の理解により、細胞の特性（増殖速度、継代数に伴う品質の変化等）を考慮して必要な製造数を達成するための製造工程手順を採用する。
- ・ 候補製造工程の検討においては、各工程単位での検討を事前に検討することは工程の理解に貢献可能である。その際に、工程を評価・理解するための活動（PAT）を運用することで、暫定的な入力値を採用してから、候補製造方法の検討をすることができる。

設計 1-1 製品設計に基づき、製品概要（MA 及び QA 群）を決定する。

設計 1-2 製品設計に基づき、fCQA（確定前）とその範囲を決定する。

設計 1-3 生産設計に基づき、候補製造方法及び候補製造手順を決定する。

設計 1-4 各候補製造方法において、工程、動作解析を行う。

設計 1-5 制御困難性の動作解析を行うことで、動作群である作業を確定する。

設計 1-6 作業ごとに制御困難性及び応答変動性を評価する。

設計 1-7 各候補製造方法にて、制御困難性及び応答変動性の観点から tCPP 候補を抽出する。

設計 1-8 各候補製造方法にて、tCPP に対する fCQA（確定前）を用いて最適化（最適な入力値の決定）する。

設計 1-9 製造を想定した、候補製造方法における採用製造工程手順を決定する。

6.3.3.3 設計-2（変更に対して一貫性ある品質を考慮した製造工程を設計する活動）

設計-2 においては、変更に対して一貫性ある品質を考慮した製造工程手順を設計する活動と定義しており、採用製造工程における CPP 群の特定及び DS を設定することを想定している。CPP の特定及び DS の設定にあたっては、品質リスクマネジメントの結果を基に特定することが望ましい¹³⁾。本書では、品質リスクマネジメントの方法の1つとして、下記の設計-2に関する項目を実施することとして製造工程開発を進めているが、実施に当たっては製剤の実施例を基に、他のリスクマネジメント及び開発の方法を採用することも可能である。

設計-2 において、留意すべき点としては、下記の項目が挙げられる。

- ・ CQA 群（fCQA, iCQA, mCQA）の暫定的な設定においては、QTPP との相関を考慮して設定する。
- ・ CPP の特定に活用するリスクマネジメントにおいては、主観性を管理し、最小限にすることが望ましい。（参考資料：厚生労働省 薬生薬審発 0831 第1号、薬生監麻発 0831 第2号）。
- ・ 動作出力の変動性及び応答変動性の評価については、実製造スケールを想定したスケールダウンでの検証でも実施することができる。

- ・ スケールダウンの設計については、実製造スケールと相同の製造工程手順にて実施する必要がある。
- ・ 設計-2 での検証により、製造工程開発時に想定された生産設計を決定する。

さらに、承認申請後の製造変更の際には、製造工程変更前後におけるリスク評価を実施の上、製造変更後の採用製造工程に対して、設計-2 を実施することで、CPP 群の特定及び DS を設定することが望ましい。

設計 2-1 採用製造工程にて、fCQA（確定前）とその範囲を決定する。

設計 2-2 採用製造工程にて、工程、動作解析を行う。

設計 2-3 採用製造工程にて、制御困難性の動作解析を行うことで、動作群である作業を確定する。

設計 2-4 採用製造工程にて、作業ごとに制御困難性及び応答変動性を評価する。

設計 2-5 採用製造工程にて、制御困難性及び応答変動性の観点から tCPP 候補を抽出する。

設計 2-6 tCPP 候補に対して動作出力の変動性を評価する。（スケールダウンでの検証でもよい。）

設計 2-6-1 tCPP 候補に対して PP の目標値を設定する。

設計 2-6-2 tCPP 候補の目標値に対して動作出力の標準偏差を測定する。

設計 2-7 tCPP 候補に対して応答変動性の評価を行う。（スケールダウンでの検証でもよい。）

設計 2-7-1 測定された tCPP の標準偏差に対して、fCQA への応答変動性を評価する。

設計 2-8 応答変動性評価に基づき CPP/DS を決定する。（スケールダウンでの検証でもよい。）

設計 2-8-1 応答変動性評価に基づく CPP の決定。

設計 2-8-2 CPP に基づく、DS 決定に資する fCQA への影響評価。

設計 2-8-3 fCQA への影響評価に基づく DS の決定。

6.3.3.4 設計-3（実製造スケールと相同する条件を加味した製造工程を検証する活動）

設計-3 においては、実製造スケールと相同する手順、条件及び環境を加味した製造工程を検証する活動と定義しており、実製造施設と同等の環境での製造工程の検証を想定している。本項では、下記設計-3 の項目を実施することとして製造工程開発を進めている。

設計 3-1 決定された tCPP 群及び DS に対して、実製造スケールと相同する手順、条件及び環境を加味した製造工程を検証する。（スケールダウンでの検証でもよい。）

6.3.4 承認申請準備（製品妥当性評価後）における生産計画・手順計画に基づく製造工程開発

6.3.4.1 設計-4（実製造スケールにて品質を安定して満たすことを検証する活動）

設計-4 においては、生産計画に基づいた実製造スケールにて品質を安定して満たすことを検証する活動と定義しており、実製造スケールでの製造工程の検証を想定している。本書では、下記設計-4 の項目を実施することとして製造工程開発を進めている。ここで、設計 4-1 の製造工程の検証について

は、設計 4-2 の製造工程妥当性確認を実施することで省略することも可能と認識する。

設計 4-1 決定された CPP 群及び DS に対して、実製造スケールにて製造工程を検証する。

設計 4-2 製造工程の妥当性を確認する。

6.4 知識管理

6.4.1 知識管理の基本的考え方

「知識」は、製品ごとに製品開発段階で得られた情報や商業生産時にも製品ごとに得られる情報で、この用語は ICH-Q8 に由来している。ICH-Q10 で定義する知識管理は、「情報」のライフサイクル管理である。本書では、これら知識管理の基本概念について記す。

一般的な知識管理は、データ (Data)、情報 (Information)、知識 (Knowledge) という階層が知られており、データとは「加工されていない、それだけでは意味をなさないもの」、情報とは「関係性を持つことで意味をなすデータ」、知識とは「理解や機能を伴う情報」と定義されている。ICH-Q10 では、知識管理を「製品、製造プロセス及び構成資材の情報を獲得し、分析し、保管し、及び伝播するための体系的取り組み」と定義しており、運用面を定義したものになっている。規制上は、製品のライフサイクルを意識した情報の管理ができていれば良く、情報の質にかかわらず事実が正しく評価され適時に必要なアクションに導かれていれば良い。その方法は各企業に任せられており、データ・情報・知識の階層を伴って PQS を進めている企業もある。

製剤開発に関するガイドラインにおいて、「CTD の『製剤開発の経緯』の項は、製品と製造工程の知識を提示しており、製品のライフサイクルを通じて新たな知識が得られた場合は、これを更新することができる」とされている (図 6.3)。また、ICH Q-IWG Q&A から、情報は製剤開発から商業生産までの製品のライフサイクル全般にわたる活動によって獲得できること (図 6.4)、ICH-Q10 は、製造所に対して、これまでの GCTP 等の体制に新たに知識管理といった特別なシステムを付加することを求めていること (図 6.5) が理解できる。従って、情報を獲得する機会が製品開発、技術移転、商業生産といった製品のライフサイクル全般であることから、それぞれの段階で定められた規制や指針に忠実に従うことがそのまま知識管理を実践していくことになる。

“「製剤開発の経緯」の項においては、製品及びその製造工程の開発に対して科学的手法と品質リスクマネジメントを適用することで得られた知識を提示する機会が提供されることとなる。「製剤開発の経緯」の項は、製造販売承認申請のためにまず作成されるが、製品のライフサイクルを通じて新たな知識が得られた場合は、これを更新することができる。”

図 6.3 ICH-Q8 (製剤開発に関するガイドラインの改定について : 平成 22 年 6 月 28 日、薬食審査発第 0628 第 1 号) の 1.1 章から抜粋

Q3 知識管理のための情報源となりうるものは何か

A3 知識の出所の例の一部は以下のとおりである：

- ・ 類似工程から得られた経験に基づく過去の知識 (内部知識：企業内の科学技術文書) 及び公表された情報 (外部知識：文献及び査読を受けた公表論文)
- ・ 製品開発研究
- ・ 作用機序
- ・ 構造活性相関
- ・ 技術移転活動
- ・ プロセスバリデーション検討
- ・ 製造経験，たとえば，
 - 内部監査及び供給元監査
 - 原材料試験データ
- ・ イノベーション
- ・ 継続的改善
- ・ 変更マネジメント活動
- ・ 安定性試験報告書
- ・ 製品品質レビュー／年次製品レビュー
- ・ 苦情報告書
- ・ 有害事象報告 (患者に対する安全性)
- ・ 逸脱報告書，回収情報
- ・ 技術的検討及び／又は是正措置及び予防措置(CAPA)報告書
- ・ 供給元及び委託先
- ・ 製品履歴及び／又は製造履歴
- ・ 現行の製造プロセス情報 (たとえば傾向)

以上より得られた情報は，一製造所又は一企業内，企業とその供給元／委託先の間，製品間，異なる専門領域 (たとえば開発，製造，技術，品質の各部門) 間で供給され，共有することができる。

図 6.4 ICH Q-IWG Q&A (「製剤開発に関するガイドライン」，「品質リスクマネジメントに関するガイドライン」，「医薬品品質システムに関するガイドライン」) に関する質疑応答集 (Q&A) について：平成 22 年 9 月 17 日厚生労働省医薬食品局審査管理課，同監視指導・麻薬対策課事務連絡) の「5. 知識管理」から抜粋

Q1 ICH Q8, Q9 及び Q10 の実施により知識管理の重要性と利用はどのように変わったか

A1 ICH Q10 では知識管理を「製品，製造プロセス及び構成資材の情報を獲得し，分析し，保管し，及び伝播するための体系的取り組み」と定義している。

知識管理はシステムではなく，ICH Q8, Q9 及び Q10 に記載された概念の実施を可能とするものである。

知識管理は新しい概念ではない。開発手法にかかわらず常に重要なものである。ICH Q10 で知識管理を強調しているのは，適切な取り組み (クオリティ・バイ・デザイン，プロセス解析工学，リアルタイムデータ生成及び管理モニタリングシステム等) により生み出される，より複雑な情報を製品ライフサイクル中に取得，管理及び共有することが必要になると予期されるからである。品質リスクマネジメントとあわせれば，知識管理により過去の知識 (他の類似製品から得られたものも含む)，デザインスペースの開発，管理戦略，技術移転及び継続的改善といった概念の利用を，製品ライフサイクルを通じて促進することが可能となる。

図 6.5 ICH Q-IWG Q&A (「製剤開発に関するガイドライン」，「品質リスクマネジメントに関するガイドライン」，「医薬品品質システムに関するガイドライン」) に関する質疑応答集 (Q&A) について：平成 22 年 9 月 17 日厚生労働省医薬食品局審査管理課，同監視指導・麻薬対策課事務連絡) の「5. 知識管理」から抜粋

生産初期における知識とは、製品開発段階で得られた結論であり、設定されたパラメータの科学的な根拠や背景を説明しているものであり、管理戦略を実施するための根拠である。製品開発の段階では、QTPPを設定し、リスク評価を行いながら製造工程を開発し、管理戦略を確定して承認申請に至る過程を文書化しておくことが知識管理の実践といえる。その知識管理の結論は、CTDのModule-1, 2, 3及びその根拠となる関連文書が相当する。このため開発段階の知識は信頼性の基準に従って収集される必要がある。

信頼性の基準は正確性、完全性・網羅性、保存性を求めている（図6.6）。正確性と完全性・網羅性の主語は当該資料であり、保存性は当該資料の根拠になった資料である。信頼性基準通知は、申請資料における誤記載・転記ミス等の誤りを取り上げ、誤記載等を防ぐための組織・体制を整備することとしている。つまり、正確性と完全性・網羅性は製造販売承認申請書添付資料について説明しており、保存性は根拠となった資料について説明している。根拠になった資料は製品開発段階で得られた知識と言い換えることもできる。これらはデータ記録方法などが不十分である場合もあるが、一概に使えない知識とするのではなく、周辺情報や科学的な判断を加えて妥当性を説明できれば知識として利用可能である。CQAが暫定のままに開発が進められる細胞等製品の場合、それまで不採用であった品質特性を後になってからCQAに採用する可能性がある。開発初期からデータを信頼性の基準に基づいて管理することが有用と思われる。

法第十四条第三項後段（同条第九項において準用する場合を含む。）に規定する資料は、医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準に関する省令（平成九年厚生省令第二十一号）及び医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令（平成九年厚生省令第二十八号）に定めるもののほか、次に掲げるところにより、収集され、かつ、作成されたものでなければならない。

一 当該資料は、これを作成することを目的として行われた調査又は試験において得られた結果に基づき正確に作成されたものであること。

二 前号の調査又は試験において、申請に係る医薬品についてその申請に係る品質、有効性及び安全性を有することを疑わせる調査結果、試験成績等が得られた場合には、当該調査結果、試験成績等についても検討及び評価が行われ、その結果は当該資料に記載されていること。

三 当該資料の根拠になった資料は、法第十四条第一項又は第九項の承認を与える又は与えない旨の処分の日まで保存されていること。ただし、資料の性質上その保存が著しく困難であると認められるものにあつてはこの限りではない。

図 6.6 申請資料の信頼性の基準（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律施行規則 第四十三条）

技術移転の段階では、開発部門から製造部門へ提供する技術移転文書が知識管理の結果に相当する。技術移転については、平成16年度厚生労働科学研究の研究報告書「技術移転ガイドライン」を参考にするとよい。技術移転ガイドラインの5.3章に、技術移転文書が解説されている。技術移転文書は、移転元と移転先の双方に対して技術移転の内容を示す書類の総称であり、製品仕様書、技術移転計画書、

技術移転報告書がある。製品仕様書は、移転する製品の製造を可能にするための情報を整理し、製造法、評価法及び製品の品質を定めるもので、移転元の責任において作成される。製品仕様書は、製品の製造開始・継続に必要な情報、製品の品質確保に必要な情報、作業安全確保に必要な情報、環境影響評価に必要な情報、経済面で必要な情報、当該製品に固有なその他の情報を含む。

技術移転の結果として作成される技術移転報告書は、計画書に従って実施された移転作業に関して得られた情報に対して評価を行い、あらかじめ定めた判断基準に適合することを確認した上で作成される文書である。

これら技術移転文書は、いずれも ICH-Q10 の知識管理に記載する情報に該当し、製造管理及び品質管理に必要な情報が、これらの文書を介して開発部門から製造部門に抜け落ちることなく移転されることが適切な知識管理になるといえる。製品開発段階で得られた結論を製造部門に移転し、製造管理及び品質管理に落とし込み、一定の品質の製品を恒常的に製造できるようにする。

商業生産の段階では、製品標準書、製造指図書及びそれらに関連する文書が知識管理の結果に相当する。商業生産においては、GCTP 省令に準じて定められた製造システムを忠実に運用すること自体が知識管理の体制になっているといえる。QbD アプローチで開発された製品においては、日常的工程確認を製造管理・品質管理に落とし込む。工程のモニタリングを継続し、情報を評価し、マネジメントレビューで共有し、知識を更新していくことが重要である。文書・記録の管理は GCTP 省令で定められているが、知識は長期間にわたって活用するものである。知識は、GCTP 省令で定める文書・記録の保管期間を超えて必要時に活用できるように、例えば製品標準書の中に品質確保に必要な情報として保管するなど、データベース／知識ベース化するといったことが考えられる。

6.4.2 ヒト細胞加工製品の製品開発における知識管理活用の考え方

ヒト細胞加工製品は、上述の通り、製品のライフサイクルにわたる品質確保に関するマネジメントが煩雑となる。特に、機能設計時の培地等選択や初期手順構築時の動作決定では、それぞれの MA や tCPP に含まれなかった固有の特性が製品品質に及ぼす影響を否定することが難しく、製造工程の変更に際しては、十分な知識に基づく fCQA への影響の予測が不可欠となる。また設備や装置など、製造方法に関わる技術開発において取得された工程特性に係る知識（情報）の量が、変更の容易性を左右する可能性もあり得ると認識する。

そのため、ヒト細胞加工製品のライフサイクル管理では、製品開発、技術移転、商業生産といった製品のライフサイクル全般を通じて同等性／同質性を有する品質を保証するために、変更管理において知識管理を活用することが望ましい。具体的に、治験製品を含む製品製造に関わる全ての情報を生産設計の段階より適切に管理することで、製品品質に及ぼす影響を適切に予測することが可能になると考える。特に、機能設計時における、培地や活性因子等の、細胞培養プロセスに影響を及ぼす原料等につ

いては、細胞の挙動や特性の変化に関わる機序を理解し、予め、変更による影響、変更の可能性、変更可能な範囲（代替品）などを考慮し、情報を活用することが必要と認識する。また、治験製品の製造から商業生産時のスケールアップや機械化などに伴う変更管理については、技術開発における他製品の製造に関する情報等も含め、知識管理を活用し、製品開発の初期段階より適切な情報管理システムを構築することが望ましい。

6.5 製造システムの構築

6.5.1 マネジメントシステム構築の要求

ヒト細胞加工製品の製造では、生きた細胞を最終製品とするので、無菌化（滅菌）工程を持つことが難しい。そのため、原料から最終製品までの全工程において、外部環境からの微生物混入を否定することを目的とした「無菌操作」が要求される。製品の無菌性保証は重要な安全性項目であり、偶発的に混入する汚染物質の評価は困難であるため、ヒト細胞加工製品の製造では、無菌医薬品製造と同様の、外因性汚染物の混入を否定可能な製造システムの構築が求められる。製造システムは、バリデーションを実施することで、妥当性を確認しなければならない。

これに加えヒト細胞加工製品の製造では、製品及び中間製品の品質は、細胞加工の操作又は操作間での時間や、操作中の各動作に含まれる振動や衝撃などに依存して細胞に乱れが生じ、ばらつきを生じさせる可能性がある。そのため製品品質のうち、細胞に係る品質の確保には、細胞を製品とする製造性（細胞製造性）を理解した、詳細かつ適切な手順等の構築が求められる。商業生産において安定して品質を実現するため、原料等あるいは操作のばらつきを抑えつつ、製造の再現性を確保するには、上述した無菌性を確保する製造システムに上乘せして、対象とする製品の細胞製造性を理解した、より高度なマネジメントシステムの構築が不可欠である。また工程の設計においては、原料等あるいは操作手順において生じる変動の不安定性を明確にし、適切な製造システムを構築し、その妥当性を検証することが求められる。

6.5.2 製造システムの構築手順

製品の品質（安全性と有効性）実現のためには、トップダウンによるマネジメントシステムの構築を前提とした組織体制と人員、及び品質文書の作成及び明文化の要求のもとで、適切な構造設備にて、製造及び品質管理を実施する必要がある¹⁴⁾。並行して、マネジメントシステムの適切な運用のために不可欠な、変更管理や逸脱管理、教育訓練など、管理監督のシステムについても構築しなければならない。そして、これらを適切に遵守・運用することで、堅牢な製造及び品質管理の仕組みを持ち、実効性をもって運用することが求められる。また、運用開始後には、結果の妥当性と有効性を製品のライフサイクルを通じて判断する、品質の照査及びシステムの計測・評価・改善等（是正・予防）に係る活動が

必須となる。

マネジメントシステム構築では、生産計画策定及びその情報共有のための文書化要求を重視し、使用する原料等や製造手順、試験検査など製品の品質に関する規格や販売承認事項を記載した製品標準書の作成や、製造及び品質管理を適切に実施するための手順書等の作成が必須となる。手順書等では、上位文書として少なくとも、衛生管理基準書、製造管理基準書、品質管理基準書などを準備し、トップマネジメントの製造及び品質管理に必要な文書群について、製造所ごとに適切に追加することを要求している。また、管理監督の業務についても同様に手順書等を作成し、計画的に管理する必要がある。

三基準書に示すべき基本要件では、衛生管理基準書では構造設備及び職員の衛生管理などについて、製造管理基準書では製造工程の管理や製品等の保管などについて、品質管理基準書では検体の採取方法や試験検査結果の判定方法などが要求されている。製造管理者は、これら手順書等の作成において、品質リスクマネジメント（ICH-Q9）を活用することで、製造開始より、製品のライフサイクルを通して、適切に製造及び品質の管理が運用できるようにする。手順書等を含む製造及び品質管理に関わる活動は、文書にて報告されることで、組織内で適切に共有される必要がある。

6.5.3 製造システムの運用

製品の製造所は、製造を行う製品の要求（取り扱う対象）に対応し、必要な清浄度の程度を維持管理できる構造設備であること、製造部門において清掃及び点検等の保守と必要に応じた滅菌が実施されることで、適切に製造環境の維持管理が行われる必要がある。無菌操作を行う区域は、フィルターにより処理された清浄空気を供給し、適切な差圧管理を行うための構造設備を有する必要がある。

製造部門では、定期的に点検整備された構造設備及び入室する職員の衛生管理が適切に行われるもとので、製造指図書を作成して製品の製造を実施するとともに、手順書に従い工程に用いる原料等や資材あるいは製品の保管など、製造管理に係る業務を適切に行うことが要求される。製造管理に係る業務は、製品の品質を確保するために最も重要であるため、詳細な実施要件が示されている。特に、工程管理のために必要な管理値（管理の程度）は、製造する製品の種類、構造、特性及び製造工程等に応じて、製品の無菌性を保証するために重要な工程等に対して適切に設定されていることが要求されている。このとき、製品の製造に使用する生物に由来する原料（細胞等）については、製品標準書に照らして適切に管理が行われるとともに、製品の品質を確保するために必要な措置を実施することが求められる。製造管理が適切に実施されていることは、製造及び衛生管理に関わる記録より確認するとともに、その結果を品質部門に対して文章により報告する必要がある。

製造管理の適格性及び製造の再現性（安定性）を評価するため、製造所で新たに製品の製造を開始する場合、製品の品質に大きな影響を及ぼす変更がある場合、あるいは、製品の製造及び品質管理を適切に行うために必要が生じる場合には、原則としてバリデーションを実施する必要がある。（バリデーシ

オンが困難な場合は、『GCTP 省令第 14 条のベリフィケーション』の実施が必要。) バリデーションでは、一般的な照合評価 (ベリフィケーション) とは異なり、製品設計に基づき定められた製品規格を満たすための工程設計、構造設備、製造管理、運用体制などが相互に満たされおり、製造が適切な CPP 群及び DS 設定によりパラメトリカルに実施され、再現性よく fCQA を実現できることを検証することが求められる。具体的には、生産設計に準じ、手順計画よりバリデーションマスタープランを作成し、業務の組織的構造、実施する施設・設備・機器・システム・工程の概要、実施手順及び報告書作成手順を含めた計画を示すことで、適切な適格性評価及びプロセスシミュレーションテスト (PST) とプロセスバリデーション (PV) が実施できるようにする。バリデーションの計画及び結果は文章により品質部門と共有する。

7. 原料, その他原料, 工程資材

7.1 細胞原料

7.1.1 概要

細胞加工製品の細胞原料について、ヒト由来の場合、その採取は医療機関での実施となる。医療機関がヒト細胞原料を細胞加工製品の製造販売業者・製造業者に提供するには通常の診療行為にはない作業が必要であり、原料供給元である医療機関において、細胞原料の取扱体制を構築する必要がある。その取扱には、同種細胞の場合、細胞・組織に由来する感染症の伝播の危険性が懸念されるため、細菌、真菌、ウイルス等に汚染されていない細胞原料の使用、取扱工程中における汚染の防止等を図ることが不可欠であり、自家細胞であっても、製造所にウイルス等が持ち込まれるリスクを最小限に抑えるため、適切なウイルス検査等の実施が必要である。また、不適切な採取・処理による汚染など取扱工程における問題の発生を防止する必要がある。

本章では、製造販売業者・製造業者向けにヒト細胞加工製品の細胞原料の供給する上で、医療機関における細胞原料の取扱に関する基本的な考え方及び品質管理について、諸外国を含む関係法令及び関係学会・機関からの指針・ガイダンスと共に提示し、更には実際の事例を提示し、細胞原料の取扱における品質及び安全性、並びに科学的及び倫理的妥当性について解説する。

注)

羊膜 MSC 製品での経験をもとに、医療機関における細胞原料採取の実際については [Appendix](#) にて記載する。

7.1.2 医療機関における細胞原料の取扱に関する基本的な考え方

医療機関における細胞原料の取扱に関する基本的な考え方については、生物由来原料基準¹⁵⁾の「第3 ヒト由来原料総則」「1 ヒト細胞組織原料基準（以下、「ヒト細胞組織原料基準」という。）」において、細胞原料について、製造に使用される際に講ずべき必要な措置に関する基準の記載がある。また、ヒト（自己）由来細胞や組織由来製品の品質及び安全性の確保に関する指針⁴⁾（以下、「平成20年指針（自己）」という。）、ヒト（同種）由来細胞や組織由来製品の品質及び安全性の確保に関する指針⁵⁾（以下、「平成20年指針（同種）」という。）のいずれにおいても、「第2章 製造方法」「第1 原材料及び製造関連物質」「1 目的とする細胞・組織」において、細胞原料の取扱に関する考え方を定めており、「ヒト細胞組織原料基準」と多くが重なる内容となっていることから、両者を併記しつつ解説する。

<細胞原料の採取医療機関における要件>

「ヒト細胞組織原料基準」(1)において、細胞原料を扱う医療機関における要件が記載されている。また、同様の内容で「平成20年指針（自己）」「(3) 細胞・組織の採取・保存・運搬」及び「平成20年指針（同種）」「(4) 細胞・組織の採取・保存・運搬」にも記載がある。医療機関には、細胞原料の採取に必要な管理体制の構築と共に、十分な人員及び設備を配する必要がある。

「ヒト細胞組織原料基準」

(1) 医薬品等（血液製剤を除く。）を構成する原料等として用いるヒトに由来する細胞又は組織（以下「ヒト細胞組織原料等」という。）については、採取にあたって必要な衛生管理を行うために十分な人員及び設備を有する施設で採取されたものでなければならない。

「平成20年指針（自己）」

(3) 細胞・組織の採取・保存・運搬

① 採取者及び採取医療機関等の適格性

採取者及び採取医療機関等に求めるべき技術的要件について、明らかにすること。

「平成20年指針（同種）」

(4) 細胞・組織の採取・保存・運搬

① 採取者及び採取医療機関等の適格性

採取者及び採取医療機関等に求めるべき技術的要件について、明らかにすること。

<細胞原料の採取における妥当性の確保>

「ヒト細胞組織原料基準」(2)において、細胞原料の採取作業において、妥当性の確保に関する記載があり、「平成20年指針（自己）」「(3) 細胞・組織の採取・保存・運搬」及び「平成20年指針（同種）」「(4) 細胞・組織の採取・保存・運搬」等に同様の記載がある。その内容は、採取過程における微生物汚染の防止、採取細胞における細菌、真菌、ウイルス等の存在否定である。また、「平成20年指針」では、採取部位及び採取方法について、科学的のみならず、倫理的に適切であること示すよう求めている。

「ヒト細胞組織原料基準」

(2) ヒト細胞組織原料等を採取するに当たっては、次に掲げる措置が講じられていなければならない。

ア ヒト細胞組織原料等を採取する過程において病原微生物その他疾病の原因となるものによる汚染を防止するために必要な措置が講じられていること。

イ 採取されたヒト細胞組織原料等について、必要に応じて感染症に関する最新の知見に照らして適切な検査が行われ、病原微生物その他疾病の原因となるものに汚染されていない旨が確認されていること。

「平成 20 年指針（自己）」

(2) ドナーの感染症に対する留意点

患者、製造従事者及び医療従事者の安全性を確保する観点等から、採取細胞・組織を介して感染する可能性がある各種感染症を考慮して感染症に関する検査項目を定め、その妥当性を明らかにすること。特にB型肝炎(HBV)、C型肝炎(HCV)、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）感染症、成人T細胞白血病（HTLV）に留意すること。

(3) 細胞・組織の採取・保存・運搬

② 採取部位及び採取方法の妥当性

細胞の採取部位の選定基準、採取方法を示し、これらが科学的及び倫理的に適切に選択されたものであることを明らかにすること。採取方法については、用いられる器具、微生物汚染防止、取り違えやクロスコンタミネーション防止のための方策等を具体的に示すこと。

「平成 20 年指針（同種）」

(4) 細胞・組織の採取・保存・運搬

②採取部位及び採取方法の妥当性

細胞の採取部位の選定基準、採取方法を示し、これらが科学的及び倫理的に適切に選定されたものであることを明らかにすること。採取方法については、用いられる器具、微生物汚染防止、取り違えやクロスコンタミネーション防止のための方策等を具体的に示すこと。

<細胞原料ドナーの選択基準及び適格性>

「ヒト細胞組織原料基準」（3）において、細胞原料ドナーの選択基準及び適格性の基準が記載されている。同内容が「平成 20 年指針（同種）」「(2) 原材料となる細胞・組織の特性と適格性」「② ドナーの選択基準、適格性」に記載があるが、「平成 20 年指針（同種）」はウイルス名・病名がより具体的な記載となっている。また、ドナーが倫理的に適切に選択されたことを示す必要にも触れ、倫理委員会等での審議を要求している。

「ヒト細胞組織原料基準」

(3) ドナーは、次のいずれにも該当し、ヒト細胞組織原料等を提供するにつき十分な適格性を有するものでなければならない。但し、医薬品等の使用の対象者とドナーが同一の者である場合は必ずしもドナースクリーニングを必要としない。

ア ヒト細胞組織原料等を採取するに当たって、それらの利用の目的に応じ、問診、検診、検査等により、細菌、真菌、ウイルス等の感染が否定されていること。

イ アの検査項目及び検査方法が感染症等に関する最新の知見に照らして適切なものであること。

ウ アの検査項目、検査方法等に応じた再検査が適切な時期に行われている等ウインドウピリオドを勘案した検査又は管理がなされていること。

エ アからウまでの事項のほか、必要な疾病等について、問診、検診、検査等を行うとともに、輸血又は移植医療を受けた経験の有無等を勘案して、ドナーとしての適格性があると判断されていなければならない。

「平成 20 年指針（同種）」

(2) 原材料となる細胞・組織の特性と適格性

② ドナーの選択基準、適格性

ドナーが倫理的に適切に選択されたことを示すこと。また、年齢、性別、民族学的特徴、病歴、健康状態、採取細胞・組織を介して感染する可能性がある各種感染症に関する検査項目、免疫適合性等を考慮して、選択基準、適格性基準を定め、その妥当性を明らかにすること。特にB型肝炎(HBV)、C型肝炎(HCV)、ヒト免疫不全ウイルス(HIV)感染症、成人T細胞白血病(HTLV)、パルボウイルスB19感染症については、問診及び検査(血清学的試験や核酸増幅法等)により否定すること。また、サイトメガロウイルス感染、EBウイルス感染及びウエストナイルウイルス感染については必要に応じて検査により否定すること。

この他、次に掲げるものについては既往歴、問診等の診断を行うとともに、輸血、移植医療を受けた経験の有無等からドナーとしての適格性を判断すること。

- ・梅毒トレポネーマ、クラミジア、淋菌、結核菌等の細菌による感染症
- ・敗血症及びその疑い
- ・悪性腫瘍
- ・重篤な代謝及び内分泌疾患
- ・膠原病及び血液疾患
- ・肝疾患
- ・伝達性海綿状脳症及びその疑い並びにその他の認知症

<細胞原料採取におけるドナーに対するインフォームドコンセント・個人情報の保護>

「ヒト細胞組織原料基準」(4)において、細胞原料採取におけるドナーに対するインフォームドコンセントや個人情報保護についての記載がある。また、同様の内容で「平成20年指針(自己)」「(3)細胞・組織の採取・保存・運搬」及び「平成20年指針(同種)」「(4)細胞・組織の採取・保存・運搬」にも記載がある。ドナーが細胞原料提供の意思決定をするにあたっては、提供の手続、採取の方法、利用目的等についての説明が十分に行われなければならない、医療機関における細胞原料採取向けの説明文書や同意書の整備が必要である。

特に、ドナーからの細胞原料の提供は無償で行われるとの記載がある。即ち、細胞原料の採取にあたっては、その対価として財産上等の利益をドナーに供与してはならない。又、提供がなされた後、ドナーは提供した細胞原料について財産上等の利益供与の権利を主張することはできない。

「ヒト細胞組織原料基準」

(4) ヒト細胞組織原料等の採取を行う者は、当該ヒト細胞組織原料等が、次に掲げる要件を満たすことを確認し、医薬品等に用いることが適切であることを確認しなければならない

ない

ア(略)

イ ヒト細胞組織原料等の提供を受ける際に、ドナーに対し、次に掲げる事項について、できる限り平易な表現を用い、文書により適切な説明を行い、文書により同意を得ていること。

(ア) ヒト細胞組織原料等の用途

(イ) ヒト細胞組織原料等の提供により予期される危険及び不利益

(ウ) ドナーとなることは任意であること

(エ) 同意の撤回に関する事項

(オ) ヒト細胞組織原料等の提供をしないこと又はヒト細胞組織原料等の提供に係る同意を撤回することにより不利益な取扱いを受けないこと

(カ) ヒト細胞組織原料等の提供に係る費用に関する事項

(キ) ヒト細胞組織原料等の提供による健康被害に対する補償に関する事項

(ク) ドナーの個人情報の保護に関する事項

(ケ) ヒト細胞組織原料等を用いる医薬品等に係る特許権、著作権その他の財産権又は経済的利益の帰属に関する事項

(コ) その他ヒト細胞組織原料等を用いる医薬品等の内容に応じ必要な事項

ウ(略)

エ(略)

オ ドナーが、ヒト細胞組織原料等を医薬品等に用いることについて同意した場合であって、当該ヒト細胞組織原料等に培養その他の加工が行われるまでの間について、当該者が同意を撤回することができる機会が確保されていること。

カ (略)

キ (略)

ク ヒト細胞組織原料等の提供が無償で行われたこと。但し、ヒト細胞組織原料等の提供に際し発生した交通費その他の実費に相当するものについてはこの限りでない。

ケ ヒト細胞組織原料等の採取を行う場合にあっては、ヒト細胞組織原料等の採取を優先し、医学的処置、手術及びその他の治療の方針を変更することにより採取されたヒト細胞組織原料等でないこと。

「平成 20 年指針 (自己)」

(3) 細胞・組織の採取・保存・運搬

③ ドナーに対する説明及び同意

細胞・組織採取時のドナーに対する説明及び同意の内容を規定すること。

④ ドナーの個人情報の保護

ドナーの個人情報の保護方策について具体的に規定すること。

「平成 20 年指針 (同種)」

(4) 細胞・組織の採取・保存・運搬

③ ドナーに対する説明及び同意

細胞・組織採取時のドナーに対する説明及び同意の内容を規定すること。

④ ドナーの個人情報の保護

ドナーの個人情報の保護方策について具体的に規定すること。

<細胞原料の保存・運搬の妥当性>

「平成 20 年指針 (自己)」 「(3) 細胞・組織の採取・保存・運搬」 及び 「平成 20 年指針 (同種)」

「(4) 細胞・組織の採取・保存・運搬」 において、細胞原料の保存・運搬に関する妥当性の規定に関する記載があり、参照すること。

「平成 20 年指針 (自己)」

(3) 細胞・組織の採取・保存・運搬

⑥ 保存方法及び取り違え防止策

採取した細胞・組織を一定期間保存する必要がある場合には、保存条件や保存期間及びその設定の妥当性について明らかにすること。また、取り違えを避けるための手段や手順等について具体的に規定すること。

⑦ 運搬方法

採取細胞・組織を運搬する必要がある場合には、運搬容器、運搬手順（温度管理等を含む。）を定め、その妥当性について明らかにすること。

「平成 20 年指針（同種）」

(4) 細胞・組織の採取・保存・運搬

⑥ 保存方法及び取り違え防止策

採取した細胞・組織を一定期間保存する必要がある場合には、保存条件や保存期間及びその設定の妥当性について明らかにすること。また、取り違えを避けるための手段や手順等について具体的に説明すること。

⑦ 運搬方法

採取細胞・組織を運搬する必要がある場合には、運搬容器、運搬手順（温度管理等を含む。）を定め、その妥当性について明らかにすること。

＜細胞原料に関する記録＞

「ヒト細胞組織原料基準」（5）において、ドナースクリーニング、細胞原料の採取作業・検査等に関する記録について触れており、医療機関において適切な期間保存するよう求めている。また、倫理委員会等の審議結果の記録にも触れており、対応が必要である。

「ヒト細胞組織原料基準」

（5）ヒト細胞組織原料等についての、品質及び安全性の確保上必要な情報が確認できるよう、次に掲げる事項が記録され、保存されていなければならない。

ア ヒト細胞組織原料等を採取した施設

イ ヒト細胞組織原料等を採取した年月日

ウ ドナースクリーニングのための問診、検診、検査等による診断の結果及び状況

エ ヒト細胞組織原料等を採取する作業の経過

オ 倫理委員会等の審議結果

カ 同意説明文書及び同意文書

キ ドナーに関する識別番号

ク アからキまでに掲げるもののほか、医薬品等の品質及び安全性の確保に関し必要な事項

「平成 20 年指針（自己）」

(3) 細胞・組織の採取・保存・運搬

⑧ 記録の作成及び保管方法

①～⑦に関する事項について、実施の記録を文書で作成し、適切に保管する方法について明らかにすること。

「平成 20 年指針（同種）」

(4) 細胞・組織の採取・保存・運搬

⑧ 記録の作成及び保管方法

①～⑦に関する事項について、実施の記録を文書で作成し、適切に保管する方法について明らかにすること。

7.1.3 医療機関での細胞原料の取扱における品質管理

GCTP 省令では、製造所（製造販売業者・製造業者）は、提供者（医療機関）との間で、細胞原料に関する製造及び品質に関する取決めを行い、その管理がなされていることを適切に確認することになっており（平成 26 年 10 月 9 日薬食監麻発 1009 第 1 号）、製造業者は、医療機関との間で細胞原料の取扱に関する契約を締結し、品質確保に努める必要がある。

わが国の医療機関での細胞原料の取扱における品質管理に関連し、関係学会・機関から各種指針・ガイドランスが出されているが（7.1.5 参照）、わが国の医療機関は、欧米と比較して小規模で分散し、再生医療に係る医療関係者の少ない状況を踏まえ、いずれも制限された記載内容となっており、細胞原料の取扱機関に対する認定制度もないのが現状である。欧米では、FACT（Foundation for the Accreditation of Cellular Therapy, 7.1.5 参照）が実施する取扱機関向けの認定制度が存在するが、その要求事項の多さ・厳格さから、資金・人的にも、また管理・維持の面からも、わが国の医療機関が同認定制度に対応するのは厳しいものがある。一方で、わが国の医療機関において CAR-T 製品の導入は増えており、製造所から求められる細胞原料の取扱において、製造・品質管理に対する要求項目が多岐にわたっているのも事実である。

このような背景から、日本再生医療学会、日本輸血・細胞治療学会、FIRM（再生医療イノベーションフォーラム）は、わが国の院内におけるヒト細胞加工製品向けの細胞原料の取扱に関する指針が必要との共通認識の中で、各団体事務局を交えた定期的な打ち合わせを行い、品質管理の基本理念である品質マネジメントシステム（QMS）を軸とした、わが国の医療機関に相応しい細胞原料の取扱に関する指針を作成し、近日公開予定である。

また、AMED 再生医療等製品用ヒト（同種）体性幹細胞原料の安定供給促進事業において、ヒト（同種）細胞原料供給を行う機関の実務を支援する目的で、「ヒト（同種）細胞原料供給に係るガイドランス（第 3 版）」が出されている（7.1.6 参照）。現在、同事業において「ヒト（同種）細胞原料供給に係るガイドランスにおける留意点」として、ヒト細胞加工製品の開発・製造等に利用可能なヒト細胞原料を継

続的かつ安定した品質で提供するために細胞原料の採取供給において留意すべき点が新たに作られている。

7.1.4 欧米における細胞原料の取扱に関する法令・関連ガイドライン

○米国

米国では、Code of Federal Regulations Title 21 Chapter I Subchapter L Part 1271 Subpart D Current 及びそのガイドラインにあたる Guidance for Industry: Current Good Tissue Practice (CGTP) and Additional Requirement for Manufacturers of Human Cells, Tissues, and Cellular and Tissue-Based Products (HCT/Ps)の §1271.215 recovery (採取) において、ヒト細胞原料の採取について書かれている。そこには、

- HCT/Ps を採取する施設は FDA に登録しなければならない (§1271.10(b)及び 1271.20)。
- 採取 (§1271.215) 要件は、CGTP 要件の中核である (§1271.150(b)(5))。従って、採取に関し、以下のような他の中核である CGTP 要件の手順を確立し、維持しなければならない。
 - ・ 施設 (§1271.190(a)及び(b))
 - ・ 環境管理 (§1271.195(a))
 - ・ 装置 (§1271.200(a))
 - ・ 消耗品及び試薬 (§1271.210(a)及び(b))
 - ・ ラベリング (§1271.250(a)及び(b))
 - ・ 保管 (§1271.260(a)から(d))
 - ・ HCT/P の受領、供給前の出荷、及び供給 (§1271.265(a)から(d))
- 品質プログラムは、採取要件を含め、これらの中核である CGTP 要件すべてに対応しなければならない (§1271.160(b))。
- 記録の維持及び記録管理システムは、§1271.270 Records に準拠しなければならない。

と書かれており、採取施設の FDA 登録や、採取における品質プログラムを中心とした各種要件の手順確立など、厳格なルールが定められている。

○EU

EU では、DIRECTIVE 2004/23/EC として、ヒト組織・細胞の提供、調達、検査、加工、保存、保管、流通に関する品質と安全性の基準が規定されている。その「第 2 章 加盟国当局の義務」「第 5 条 ヒト組織・細胞調達の監督」では、組織及び細胞の調達と検査は、所管官庁又は当局によってその目的のために認定、指定、認可又は免許された条件下で行われることを保証するよう加盟国に義務付けている。その他、第 2 章においては、

第 7 条 検査と管理措置

第 8 条 トレーサビリティ

第 10 条 組織事務所登録と報告義務

第 11 条 重篤な有害事象及び副反応の通知

のいずれにおいても、組織・細胞調達において必要なルールとして設定されている。

以下、わが国のヒト細胞組織原料基準に記載された事項と同様のルールが記載されている他、「第 4 章 組織と細胞の品質と安全性に関する規定」では、「第 16 条 品質マネジメント」として、品質管理の重要性が記載されている。

一方で、European Commission が提案していた REGULATION OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL on standards of quality and safety for substances of human origin intended for human application が 2023 年 12 月各国の政治的合意に達したことが報道された。即ち、これまで血液と組織・細胞は別々の Directive (2002/98/EC 及び 2004/23/EC) で規制されていたが、上記 proposal により、今後は臓器を除く血液、組織、細胞といった全ての substances of human origin (SoHO) が 1 つの Directive でカバーされる予定である。

また、ヒト細胞原料のヒト組織・細胞の提供、調達、検査、加工、保存、保管、流通に関する安全性と品質に係る技術的ガイダンスについては、The European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare (EDQM) が、the Guide to the quality and safety of tissues and cells for human application を定期的に発行している。

7.1.5 欧米における医療機関での細胞原料の取扱に関する各種指針・ガイダンス

欧米では、Foundation for the Accreditation of Cellular Therapy (FACT) や Association for the Advancement of Blood & Biotherapies (AABB) といった複数の機関が、ヒト細胞原料の採取、保存、輸送を含む取扱に関する要求事項を設定し、それぞれ指針として出しており、それに基づく認定制度があり、これらを紹介する。

○FACT (Foundation for the Accreditation of Cellular Therapy)

米国骨髓移植学会 (The American Society for Transplantation and Cellular Therapy : ASTCT) と、国際細胞治療学会 (The International Society for Cell and Gene Therapy : ISCT) が連携して、The Foundation for the Accreditation of Cellular Therapy がこれら学会の認定部門として 1996 年に設立された。造血幹細胞 (FACT-JACIE International Standards for Hematopoietic Cellular Therapy Product) ・臍帯血 (NetCord-FACT International Standards) ・細胞治療 (FACT Common Standards for Cellular Therapies) ・免疫エフェクター細胞 (FACT Standards for Immune Effector Cells) といった細胞原料に関する製造・品質管理指針を作成し、認定制度を設けている。このうち、造血幹細胞については、The Joint Accreditation Committee ISCT Europe & EBMT (JACIE, ISCT ヨーロッパと欧州骨髓移植学会 (European Society for

Blood and Marrow Transplantation : EBMT) の合同認定委員会) と共同で認定プログラムを作成している。

これら 4 指針はいずれも基本は共通の内容となっており、採取、特性評価、処理、保管を含む、ドナー／患者の選択からフォローアップまでのプロセス全体をカバーし、下記 4 つのセクションで構成されている：

- 用語集
- 臨床プログラム
- 採取
- 処理

各セクションすべてに品質マネジメントの項目が組み込まれており、担当者が品質マネジメントに基づく包括的なシステムを開発するためのツールと、検査官が指針への適合性をチェックするためのツールを提供することを目的としている。

○AABB (Association for the Advancement of Blood & Biotherapies)

血液製剤の採取と輸血に関する安全基準の向上に共通の関心を持つ医師と医療専門家のグループとして 1948 年に始まった AABB (当初は the American Association of Blood Banks として発足) は、1957 年に血液バンク、血液成分の採取、処理、及び輸血における自主的な基準の開発を開始し、主に血液バンク向け指針と認定制度を手掛けていたが、2004 年造血細胞や臍帯血を盛り込んだ「Standards for Cellular Therapy Product Services」の初版を発行している。その後、cell therapy 分野の拡大に合わせて、指針の対象範囲も拡大し、2022 年公表の最新指針では、T 細胞や臍帯血に関する規定も含まれている。現在の認定対象としては、HPC (hematopoietic progenitor cell : 造血前駆細胞) Facility, Cord Blood Facilities, Somatic Cell Facility を認定している。

○A-CELL

国際的な再生医療業界団体である The Alliance for Regenerative Medicine (ARM) と the National Institute for Innovation in Manufacturing Biopharmaceuticals (NIIMBL) が 2022 年 7 月に発表した、細胞治療製品における CMC (Chemistry, Manufacturing and Control) のベストプラクティスがまとめられている。その第 5 章には細胞採取が記載されており、CAR-T 製品を意識したアフエレーシス手技の解説の他、特にドナースクリーニングと検査といった同種ドナーに関する注意点、規制対応といった内容が触れられている。

7.1.6 日本における医療機関での細胞原料の取扱に関する各種指針・ガイダンス

○日本輸血・細胞治療学会，日本造血細胞移植学会

院内における血液細胞処理のための指針 平成 22 年 5 月 27 日 第 1 版

(<http://yuketsu.jstmct.or.jp/wp-content/themes/jstmct/images/medical/file/guidelines/Ref1-1.pdf>)

この指針の目的は、「本基準は、細胞の性状を変えずに医療施設内で加工・製造される院内血液細胞（以下、「血液細胞製剤」と称し、主に造血幹細胞等を意味する）の製造工程において、安全で高い品質を確保し、また製造された血液細胞製剤に問題があった場合に原因等の遡及調査を可能にすることを目的とする。」と記載されており、総括・細胞採取・細胞処理・品質管理の各責任者の設置、教育、SOPの整備、検証の他、ラベリング、工程管理、保存、輸送、発送、記録など、FACT指針のエッセンスを反映させた内容となっている。製造・品質管理については、この指針の冒頭において、引用規格のひとつとして、FACT指針の細胞治療製剤の採取、細胞処理基準を参考としていること、輸血・細胞処理部門のわが国の現状を考慮し、必ずしも現在の大半の施設が満たす基準ではなく「目指すべき基準（理想的な基準）」の内容を含めて、わが国既存の諸基準に整合する文書体系としている旨が記載されている。

○日本輸血・細胞治療学会，日本造血細胞移植学会，日本骨髄バンク

造血幹細胞移植の細胞取り扱いに関するテキスト（初版）2015年3月

(http://yuketsu.jstmct.or.jp/wp-content/themes/jstmct/images/medical/file/reference/reference_20150824.zip)

このテキストでは、第5章において上記の「院内における血液細胞処理のための指針」の概要が記載されており、造血幹細胞移植の細胞取り扱いにおける製造・品質管理は、上記指針同様、FACT指針の方向性を取り入れた内容で対応する形となっている。

○日本再生医療学会

再生医療等安全性確保法における細胞培養加工施設での無菌操作に関する考え方 第3版 2021年3月23日

(<https://www.jsrm.jp/cms/uploads/2022/03/第3版-再生医療等安全性確保法における細胞培養加工施設での無菌操作に関する考え方.pdf>)

この考え方では、序論において、「特定細胞加工物の製造及び品質管理に係る職員及び再生医療を行う医師又は歯科医師に対して無菌操作に関する基本的な考え方を示し、特定細胞加工物に係る無菌性の確保に資することを目的とする」と記載され、適応範囲を「無菌操作により特定細胞加工物の製造を行う細胞培養加工施設での、製造管理及び品質管理に適用する」としている。したがって、医療機関における細胞原料の採取・処理はこの考え方の適応ではないものの、出発原料である細胞に関しての管理、無菌操作、管理区域、構造設備、リスク評価、安全性情報の収集・管理、搬入・搬送といった各要件についての記載がなされている。

○日本組織移植学会

ヒト組織を利用する医療行為の安全性確保・保存・使用に関するガイドライン 令和4年6月3日改訂

(https://www.jstt.org/assets/file/rinri_guideline_Ver3-3.pdf)

このガイドラインでは、厚生労働省通知「ヒト又は動物由来成分を原料として製造される医薬品等の品質及び安全性確保について」¹⁶⁾を引用し、同通知を遵守する旨が序文に記載されている。また、第3章製造段階における安全性確保対策においては、細胞・組織利用医薬品等の原材料を取り扱う施設において、一貫性のある品質管理システムを構築する必要性が明記されている。

○経済産業省

ヒト(同種)細胞原料供給に係るガイダンス(第3版) 2024年3月.

(https://www.meti.go.jp/policy/mono_info_service/mono/bio/Kennkyuukaihatsu/saisei_idenshi/cell_guidance_3_.pdf)

国内におけるヒト細胞原料の安定的な供給の促進を目的とし、品質管理を含む多くの課題に対するガイダンスとしており、関係法令を背景にした品質管理の必要性に関し、FACT指針を強く意識した内容となっている。

7.2 培養プロセスに影響を及ぼす原料(培地、活性因子、等)

最終製品を製造するには、細胞原料以外でも、培地などの最終製品の成分を構成する試薬、緩衝溶液等の最終製品には残留しないが製品(細胞)と接触する試薬など、fCQAに影響を生じさせるため、適切にMAを設定・管理すべき原料等が多く存在する。製造のマネジメントシステムでは、これらの原料等を含め、製造施設内において使用されるすべての購買製品(原材料、試薬、工程資材、消耗品等)は、生産計画に準じた購買計画を立て、不足が生じないように数量管理を行い、購入手続きから受入試験及び使用期限確認まで、適切に管理を実施することが求められる。

細胞原料以外のその他原料等¹⁷⁾のうち、特に、培養に伴い細胞の一部として取り込まれる培地等や幹細胞の接着面となる表面基材を中心とした、目的細胞の品質確保に多大な影響を及ぼす環境特性を構成する重要原料については、細胞の品質及び安全性の確保のため、MA及びCMAを考慮し、詳細な受入規格を設定し、製品のライフサイクルを通じて製造の再現性が担保できるように、計画的な調達手順のもと、適切な契約管理を実施する必要がある。

注)

重要原料を含む試薬・工程資材の安定供給に関する考え方については [Appendix](#) にて記載する。

重要原料は、すべての成分等についてその適格性を明らかにし、規格を設定する必要がある⁴⁾⁻¹⁰⁾。培地等に使用する成分及び水は、可能な範囲で医薬品又は医薬品原料に相当する基準で品質管理されている生物学的純度の高い品質のものを使用することが求められる。またこれらの調製に関わるトレサビリティ管理を適切に実施する必要がある。各成分等の適格性の判定及び規格の設定に当たっては、最終製品

の適用経路等も考慮する必要がある。製品に接触するその他原料はすべて無菌性が適切に保証されている必要がある。

異種血清及び異種もしくは同種に由来する成分については、使用する場合は、生物由来原料基準¹⁵⁾に準じるとともに、由来を明確にし、調製等のプロセスを含むトレサビリティ管理を適切に実施することが要求される。これらは、fCQAの実現に必須でなければ使用しないことが望ましく、使用する場合は、最終製品から可能な限り除去するよう処理方法等を検討する必要がある。

7.2.1 その他原料（補助試薬など）

上述した重要原料等を除くその他原料については、当該の補助試薬の成分が細胞応答の系出力に関与するか、製品品質の劣化に関与するか否かを考慮し、適切に規格を設定し、適切に調達に関する管理（契約管理・購買管理）を実施する必要がある。その他原料の品質については、適切な無菌性の担保とともに、必要に応じて、原材料の品質及び製造のトレサビリティを確保し、品質を保証する必要がある。

7.2.2 工程資材

製品に接触する器材等は工程資材と定義される¹⁸⁾。その管理については、平成29年3月に経済産業省／AMEDより公開された開発ガイドライン「細胞加工に特化した工程資材の要求事項に関するガイドライン2017（手引き）」が参考となる¹⁹⁾。工程資材の品質は、ヒト細胞加工製品のライフサイクルを通して維持されなければならない。そのためには、工程資材が細胞応答の系出力に関与するか否かを含め、ヒト細胞加工製品の製造工程を考慮した工程資材の品質のリスクアセスメントを実施し、必要に応じてリスクを低減又は回避するプロセスを採用することで、品質に対するリスクを許容できるレベルまで減らす必要がある。リスクアセスメントを実施するにあたり、必要に応じて工程資材のサプライヤーとの間で情報を共有するとともに、リスクコントロールのための実施計画を明確にする必要がある。

工程資材を用いることによって影響を受ける品質上の事象として、製品のCQAを適切な限度内、範囲内、分布内に収めることへの阻害が挙げられる。例えば、工程資材への構成成分の吸着による濃度の低下、細胞の分化能や細胞の遺伝子等の性質の変化が生じる可能性が想定される。CQAごとに工程資材の使用に起因するリスクの大きさを算出するとき、工程資材を構成する化学物質組成、表面構造、抽出物/溶出物プロファイル、不溶性微粒子等の不純物プロファイルといった工程資材の物質特性、ならびに工程資材と内容液の接触の程度（面積、時間、温度等）、内容液のpHや導電率、当該工程資材を用いる工程における工程資材の使用方法が重要情報となる。必要に応じて細胞加工への影響を確認するために、実液あるいは実液を模した溶液を用いた検証を実施し、CQAへの影響を明らかにする必要がある。また、製品に接触する工程資材はすべて無菌性が適切に保証されている必要がある。

現状の工程資材のほとんどは、樹脂製のシングルユースのディスポーザブル製品が採用されており、工程資材を用いることによって影響を受ける品質上の事象として、溶出物や不溶性微粒子、不溶性異物

等の不純物の残存がある。これら工程資材由来不純物は、それ自身が製品の CQA として管理される可能性のある要素であり、製造工程中に持ち込まれることにより、健康被害をもたらすことがないよう、持ち込まれる可能性のある工程資材由来不純物をリスト化し、工程資材の材質、製法、試験結果等に関する情報、既存の知見等の科学的根拠に基づいたリスクアセスメントにより、優先管理すべき不純物を明確にする必要がある。細胞を最終製品とする場合は、その製品特性より、不溶性異物について特に留意が必要である。不溶性異物の発生が否定できない場合、必要に応じてその除去及び評価に関わる技術の構築が不可欠となる。

8. 有効性・安全性評価

8.1 概要

ヒト細胞加工製品の有効性・安全性評価においては、上述した製造工程開発と、製造承認後における工程の変更管理実施計画²⁰⁾をふまえ、治験製品と想定する商業製品における工程パラメータを網羅した検体に対して、非臨床計画及び臨床計画の策定を行う必要がある。本書では、商用生産において変更が予想される製品モデルについて、図 6.1 における、fCQA 確定前の製造による工程パラメータのクリティカリティと DS 検証を踏まえた、検体（試作製品）の準備と、その非臨床及び臨床試験計画策定の考え方について示す。但し、品質に関するデータにより同等性／同質性が確定できない場合には、非臨床試験や臨床試験を追加する必要がある。

8.2 非臨床試験

8.2.1 非臨床試験の概括評価

概括評価では、細胞加工製品の薬理評価、薬物動態評価及び毒性評価について包括的で客観的な評価結果を示すこと。また試験の実施に関連するガイドラインがある場合には、ガイドラインを考慮し、ガイドラインからの逸脱については、考察しその妥当性を示すこと。ヒトへの安全性に対する基本的な考え方については、「ヒト（自己又は同種）体性幹細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保について」（指針）に評価すべき項目が示されており、非臨床安全性評価の概要は、「再生医療等製品（ヒト細胞加工製品）の品質、非臨床試験及び臨床試験の実施に関する技術的ガイダンス」（技術ガイダンス）やヒト幹細胞等加工再生医療製品の品質及び安全性等評価に共通の基本となる技術要件・基準・留意事項（ミニマムコンセンサスパッケージ：MCP）に非臨床安全性に関する全般的な評価の考え方が示されている。また特に造腫瘍性試験に関しては「ヒト細胞加工製品の未分化多能性幹細胞・形質転換細胞検出試験、造腫瘍性試験及び遺伝的安定性評価に関するガイドラインについて」（薬生機審発 0627 第 1 号

令和元年6月27日付)が参考となる。

細胞加工製品においては細胞のみならず、非細胞成分や製造工程由来不純物についての安全性をも担保する必要があり、非細胞成分について一般毒性、造腫瘍性、生命維持に関わる重要な器官・組織への影響等の評価も必要となる。

8.2.2 一般毒性試験

一般毒性試験については、「医薬品の製造（輸入）承認申請に必要な毒性試験のガイドラインについて」（平成22年2月19日付け薬食審査発0219第4号）の別添「医薬品毒性試験法ガイドライン」を参考に立案することが適切であるが、細胞加工製品については、上記技術ガイダンスの一般毒性試験の項を参照するとよい。

動物種については細胞加工製品がヒトの生体内で長期に残存する場合は、異種免疫反応が低いげっ歯類由来の免疫不全動物（ヌードマウス/ラット、SCID、NOD/SCID/γCnull等）を用い、器官・組織への直接投与で、長期間生着する可能性がある製品については、ヒトと類似した投与方法が可能な大動物を用いて、免疫抑制剤等を投与した条件下で試験を実施することもできる。また、細胞加工製品を投与した場合に効力を示す疾患モデル動物を選択しても良い。

動物種の数は、医薬品では動物種2種を用いた一般毒性試験が求められるが、ヒト細胞加工製品では化学合成医薬品のような代謝等の動物種差が考えにくいことから、適切に評価が可能な種を選択可能な場合には動物種1種で良い。しかし臨床適用経路が特殊な場合（疾患部位への直接投与等）には局所評価の観臨床投与方法が可能な種を追加する必要がある。

投与量については、投与群と対照群の2群で1用量以上で実施する。最高用量は、最大耐量（Maximum Tolerated Dose:MTD）、投与可能な最大量（Maximum Feasible Dose:MFD）及び動物福祉を考慮し、可能な限り多くの細胞数を設定する。

投与経路については、原則として臨床適用経路を選択する。動物で臨床適用経路での実施が困難な場合には、技術的に動物で実施可能な代替経路を選択することも可能だが、当該部位でヒトの安全性が適切に評価可能であること。

投与回数、試験期間については、臨床試験での投与回数、期間に準じて実施すること。但し、投与する細胞加工製品が生体内で残存しないなど、反復投与の影響が低いと考えられる場合には、1回投与での評価が可能である。

観察期間については全身毒性が評価可能な機関として、最低14日間以上の期間とする。但し、製品の効力や性能に起因する安全性への影響が明らかで、動物試験で評価可能な場合にはPOC試験等を参考にして、試験期間を設定することもできる。

性、動物数、観察及び検査項目については、細胞加工製品の場合、単回投与であっても生体内に一定

期間存在することから、一般毒性を評価する場合には、「医薬品毒性試験法ガイドライン」の急性毒性評価を目的とした単回投与毒性試験ではなく、反復投与毒性試験のガイドラインを参考に、性、動物数、観察及び検査項目等を設定する必要がある。

8.2.3 造腫瘍性試験

細胞加工製品では、製造工程における細胞の分離、人為的な増殖、薬剤処理、遺伝子工学的改変等の影響により、構成細胞が生体内で異所性組織形成や腫瘍形成を引き起こす懸念があるため、造腫瘍性試験による評価を検討する必要がある。造腫瘍性の懸念については、細胞の分化段階、加工方法、培養期間、類似品の実績等によって異なると考えられ、ES/iPS 細胞、体性幹細胞、体細胞の順に最終製品の悪性形質転換のリスクは高く、ES/iPS 細胞由来の製品では、多能性幹細胞の残存による奇形腫形成のリスクについても評価することが重要であるが、造腫瘍性に関する懸念がさらに低いと考えられる骨髄由来の間葉系幹細胞や体細胞由来の製品については、必ずしも *in vivo* の造腫瘍性試験が必要ない場合も考えられる。

「ヒト細胞加工製品の未分化多能性幹細胞・形質転換細胞検出試験、造腫瘍性試験及び遺伝的安定性評価に関するガイドラインについて」（薬生機審発 0627 第 1 号 令和元年 6 月 27 日付）にはヒト体細胞や体性幹細胞加工製品での移植や製品投与が原因となり腫瘍が形成されたことを示す症例報告は少なく、再生医療・細胞治療に汎用されるヒト間葉系幹細胞を原料とした製品に限れば、臨床での単独投与による腫瘍形成の報告は存在せず、最終製品への造腫瘍性細胞のクロスコンタミネーション防止及び細胞増殖特性の把握が重要であり、GCTP 省令に準拠した工程管理の下に培養・加工され、既定の培養期間を超えた細胞の増殖特性解析で異常がないことを確認したヒト体細胞や間葉系幹細胞加工製品については、一般的には免疫不全動物を用いた *in vivo* 造腫瘍性試験を行う必要はないと記載されている。

造腫瘍性試験には、核型分析試験や軟寒天コロニー形成試験等の *in vitro* 試験や、免疫不全動物への移植による *in vivo* 試験等があるが、最終製品の細胞特性により、技術的に実施困難な *in vitro* 試験がある場合には *in vivo* 試験と実施可能な *in vitro* 試験を組み合わせる等、ケースバイケースで実施する。各種細胞加工製品の試験条件については、技術ガイダンスの「3.2 造腫瘍試験について」の項が参考になる。

動物種については、異種免疫反応を回避することが重要で、げっ歯類由来の免疫不全動物（ヌードマウス/ラット、SCID、NOD/SCID/γCnull 等）を用いることが一般的である。

動物種の数については、一般毒性試験と同様に動物種は 1 種で評価可能である。

投与（移植）量については、一般毒性評価における最大耐用量（MTD）、投与可能最大量（MFD）の考え方を参照にして、技術的に可能な最大量を投与（移植）する

投与回数については、腫瘍を形成させるためには、一定数以上のがん細胞が移植部位に存在する必要がある、造腫瘍性を有する細胞の移植数が少ない場合、移植部位における腫瘍形成能の閾値を下回り、造腫瘍性が見かけ上陰性と判定され、適切な評価が実施されていない懸念があるため、臨床での用法・用量によらず、可能な限り多くの細胞数を単回移植することが適切である。

投与経路については、臨床適用経路により評価することが適切であるが、臨床適用経路による評価が技術的に困難な場合には、背部皮下移植等、他の投与経路による評価も考えられる。その場合には、投与経路の差違による影響（妥当性）を示すこと。

評価例数は最終製品移植群 1 用量については、10 匹程度とする。

試験期間については、造腫瘍性の懸念の程度に応じて、製品毎に検討することが適切で、造腫瘍性の懸念が高い ES/iPS 細胞由来の製品については、悪性形質転換細胞のリスクを評価するためには、試験動物において移植細胞が確認できなくなるまでの期間、又は試験に用いる動物種における自然発生病変や死亡率が評価に影響を与えない最長期間を設定することが適切だが、懸念が低いと考えられる体性幹細胞由来の製品については、現時点では WHO ガイドライン TRS978 で推奨される試験期間（4～16 週）を目安に設定し、病理組織学的検査にて、細胞異型や細胞増殖等がないことを確認する。

8.3 臨床試験

8.3.1 基本的考え方

細胞加工製品は、生きた細胞や遺伝子を使用しており、製品品質に不均質性があり、また未知のリスクがあるため、医薬品や医療機器と異なり、臨床試験においては、製造や輸送過程での管理体制や、医療機関において製品を使用する際の体制について厳格に定めておく必要がある。

細胞加工製品においては、製品の使用期限が数日程度の短期間しかないものも多く、出荷後の医療機関までの輸送ルートなども加味して慎重に医療機関を調査していく必要がある。

また製品を使用する際の調製方法や手術、手技の教育訓練が必要な場合もあり、医薬品・医療機器とのコンビネーション製品となる場合も考えられ、製品ごとの特徴によって確認しなければならない事項は多岐にわたることから、これらの特徴を有する製品の臨床試験では、臨床試験デザインや安全性のモニタリング等において医薬品の臨床試験とは異なる方法の検討が必要となる。

さらに細胞加工製品の対象疾患は希少疾患でなくとも、対象となる疾患の重症度を考慮すると国内患者数が少なく、統計的に有効性を確認できる例数を組み入れるには長期間を要することがあり、試験実施可能性の観点からも、非盲検単群試験デザインを選択せざるを得ないこともある。現在、リアルワールドデータの利活用を試みる国際的な動きが活発化しており、レジストリデータを臨床成績として用いて承認申請に活用したり、製造販売後における再審査／使用成績評価申請や再評価申請等に活用することもできることが、「承認申請等におけるレジストリの活用に関する基本的考え方について」（薬

生薬審発 0323 第 2 号 令和 3 年 3 月 23 日)に記載されている。

また「次世代医療機器・再生医療等製品評価指標の公表について」(薬生機審発 0217 第 1 号 令和 4 年 2 月 17 日)には対象疾患を非代償性肝硬変としたヒト脂肪組織由来間葉系幹細胞加工製品を用いた治療に関する評価指標は記載されており、臨床試験における評価技術に関する基本的考え方や臨床有効性評価の具体的な事例が示されている。

一方で、医薬品及び医療機器と共通点を有する再生医療等製品も存在し、そのような製品では医薬品及び医療機器の臨床試験に関する基本的考え方を当てはめることができる。

臨床試験デザイン、投与方法、有効性及び安全性の評価方法において、類似する医薬品及び医療機器の考え方を参考にしつつ個々の再生医療等製品の特徴を踏まえて試験計画を考えることが可能である。

ヒト細胞加工製品のベネフィット・リスクを検討する際の基本的考え方は、医薬品及び医療機器と大きく異なるものではない。したがって、開発全体を考える際には、開発対象とする疾患における医薬品及び医療機器のベネフィット・リスクの考え方も参考に、ヒト細胞加工製品の特徴や特有のベネフィット・リスクを加味した上で、製品の全体的なベネフィット・リスクバランスを検討する必要がある。

またベネフィットとリスクの評価結果の記載には、有効性と安全性に関する知見がどのように申請する用法・用量及び効能・効果を裏付けるかの解釈、また、添付文書中の情報やその他の方策によって、いかにベネフィットが最適化され、リスクが管理されるかについての評価を含める必要がある。

8.3.2 対象集団及び試験デザイン

臨床試験デザインに関する考え方は、「臨床試験のための統計的原則」(平成 10 年 11 月 30 日付け医薬審第 1047 号)(ICH-E9)、対照群の考え方は「臨床試験における対照群の選択とそれに関する諸問題」(平成 13 年 2 月 27 日付け医薬審発第 136 号)(ICH-E10)に示されているものが参考となる。また、First in Human 試験において留意すべき点も「医薬品開発におけるヒト初回投与試験の安全性を確保するためのガイダンス」(平成 24 年 4 月 2 日付け薬食審査発 0402 第 1 号)に示されている。

ヒト細胞加工製品固有の留意すべき点に関しては、「再生医療等製品(ヒト細胞加工製品)の品質、非臨床試験及び臨床試験の実施に関する技術的ガイダンス」(技術ガイダンス)に示されている。

以下ガイダンスより抜粋。

8.3.2.1 ヒト初回投与試験を含む早期相の臨床試験について

ヒト細胞加工製品で被験者からの組織採取を必要とする製品があること及び未知のリスクが否定できないことから、主に被験者への侵襲及びリスクの観点から医薬品のように健康被験者でヒト初回投与試験を実施することが困難な場合がある。そのため、ヒト初回投与試験は開発対象としている疾患を有する被験者で実施されることが多く、安全性のみならず有効性に関する情報がヒト初回投与試験にて収集されることもある。この点において医薬品の開発相の考え方とは異なる部分があるため、ヒト細

胞加工製品の早期相の臨床試験では、個々の製品の特徴が考慮された臨床試験デザインを検討する必要がある。特に、実施可能性の観点から開発全体において臨床試験にて評価できる被験者数が限られる場合には、有効性及び安全性の両方の観点で 1 例の被験者から得られる情報を最大化するという視点で、有効性及び安全性に影響する要因（例えば、バイアスを生じうる標準治療の影響及びプラセボ効果、手術手技による影響）を考慮し開発早期の臨床試験を計画することが重要である。なお、開発早期から統計学的評価が可能な被験者数で臨床試験が実施できる場合は、医薬品における考え方を参考に試験計画を立てることが望ましい。

8.3.2.2 盲検化及びランダム化について

ヒト細胞加工製品では、被験者からの組織採取が必要となる製品があること及び医薬品と異なり被験者への投与方法が多様であること等から、盲検化の実施可能性が個々の製品により大きく異なる。被験者からの組織採取が不要で、静脈内投与等低侵襲な方法で投与可能な製品については、盲検化のためにプラセボ投与を検討することが可能である。一方で、投与に際して手術を必要とする製品については、シヤム手術の侵襲性及び倫理性を踏まえ、盲検化の実施可能性を慎重に検討することが重要である。シヤム手術による盲検化が実施困難な場合には、評価者盲検等の盲検性を高めるための他の方策を検討することが重要である。また、試験デザインを検討する際には、盲検化の要否のみを議論するのではなく、対照群の設定を含めてランダム化比較試験の要否について議論する必要がある。

参考：平成 28 年 3 月 9 日付け科学委員会報告書「プラセボ対照試験の現状と考え方（プラセボ対照試験に関する専門部会）」

8.3.2.3 対象集団の定義について

臨床試験への組み入れ後、被験者へ投与されるまでの間に製造が開始される製品では、臨床試験を計画する上で適格性評価と解析における集団定義を考慮することに留意が必要である。ヒト（自己）由来製品等では、製造期間中に被験者の状態が変化する可能性が考えられる場合には、臨床試験への組入れ及び細胞・組織採取のそれぞれの時点における適格性評価に加えて、製品を投与する時点で有効性及び安全性評価に適した被験者であることを再度確認するための適格性評価を行うことを検討することに留意が必要である。

8.3.2.4 対照群について

盲検化の有無にかかわらず、臨床試験においてより科学的に有効性及び安全性の情報を収集するためには、内部対照群の設定を検討することが重要である。製品の特徴等から内部対照群の設定が困難な場合には、外部対照群との比較が検討されることがあるが、ICH-E10 に示されているように、外部対照群との比較には、バイアスを制御できないという根本的な問題があることから、結果から得られる説得力には限界がある。したがって、外部対照群との比較は、被験者からの組織採取が不要で静脈内投与

等の低侵襲な方法で投与される製品では、製品が劇的な治療効果を有することが期待される場合及び疾患の通常の経過が十分に予測可能である場合に限定されるべきである。

また、さまざまな制約から対照群が設定できない場合においても、参考となる臨床データから有効性評価のための閾値を事前に設定する等の方策により、可能な限りの有効性評価方法を検討することは重要である。

ヒト細胞加工製品では、ときには臨床開発全体で有効性及び安全性評価のために集積可能な被験者数が限られる場合もある。このような条件下では、医薬品で用いられている標準的な評価方法が適用し難い場合もあり、希少疾病用医薬品等で用いられている領域毎の方法論が参考になる場合がある。

その場合には一定のエビデンスレベルを確保するための方策を検討することが必要となる。ヒト細胞加工製品の特性を踏まえた上で一定のエビデンスレベルを確保するためには、二重盲検が困難な場合においても評価者盲検を検討する、可能な限りバイアスの影響が少ない対照群を設定し、ランダム化を検討する、有効性評価項目では臨床的意義と客観性等を考慮する等が考えられる。

8.3.2.5 試験デザインに関するその他の留意事項

ヒト細胞加工製品では、製品品質に不均質性があるという特徴から品質及び製造に関する要因が臨床試験デザインに影響する場合がある。例えば、感染症に関する検査結果が判明する以前に製品を投与する必要がある場合、ヒト（自己）由来製品等で被験者の特性により製造される製品の量及び質が異なる場合、製造が失敗したことにより被験者への製品の投与ができなくなる場合等がある。これらへの対応は、開発対象となる疾患の特徴及び個々の製品の特徴に大きく依存することから、ケースバイケースでの対応が必要となる。

ヒト細胞加工製品では作用機序が単一ではないことも考えられるため、被験者に生じた有効性又は安全性に関連する変化について、関連の特異性や他の解釈の可能性について検討できる情報は重要であり、またそれらの変化について再現性を検討するのみならず他の知見との一致についても、最新の知見を参考に評価できるような試験デザインとしておくことが重要である。

8.3.2.6 用法及び用量

ヒト細胞加工製品では、有効性及び安全性の評価において用量反応関係を検討する意義はまだ確立されていない。有効性に関する用法及び用量の検討においては、少なくとも有効性が期待できる用法及び至適用量の探索は必要であり、製造販売承認申請する際の用法及び用量を適切に説明できるような情報について開発全体を通して収集することは重要である。安全性の観点からの用法及び用量の検討については、用量依存的なリスクの増大や反復投与に伴う免疫応答等の製品の特徴に応じたリスクを検討することに留意する必要がある。また、特殊な投与方法を用いる場合には投与方法に関連するリスクも評価しておくことは重要である。

8.3.2.7 有効性評価について

ヒト細胞加工製品の個々の製品毎に実施可能な試験デザインや製品の特徴に由来する臨床試験における評価の限界等を考慮した上で有効性の評価方法を検討する必要がある。

開発対象とする疾患や製品の特徴により、開発全体において臨床試験にて評価できる被験者数が限られる場合には、海外臨床試験成績等の情報を参考とするだけでなく、臨床試験から得られる情報を最大化できるように有効性の評価方法を検討することが重要となる。

特に、治療の最終目的に相当する真のエンドポイント及び有効性を補足的に説明できる変化に鋭敏な代替エンドポイント（サロゲートエンドポイント）を適切に定義することは臨床試験から得られる情報を最大化するために有用である。さらに、組織又は臓器を修復するような特徴を有する製品において、製品の有効性を補足するために、製品が期待される性能や作用を発揮できていることが、画像評価やバイオマーカーにより確認できる場合には、これらの情報を活用することも有用である。

開発対象とする疾患や製品の特徴により、非盲検非対照試験で有効性を評価する場合には、可能な限り客観的な評価項目を設定することが望ましい。疾患によっては、真のエンドポイント进行评估できるのが主観的な評価項目に限定される場合もあるが、そのような場合においても副次評価項目として客観的な評価項目を設定することで、有効性が治験製品の投与により得られたことの説明に役立つ情報を収集するという視点は重要である。

以上のような検討を踏まえても、有効性及び安全性の評価を極めて限られた例数で評価しなければならない場合には、個々の症例毎に医学的に総合的な評価ができるように情報収集をしておくことも有用である。特に、既存治療の乏しい領域において自然歴等を参考に有効性を評価する場合には、真のエンドポイントに関連する医学的な情報が収集されていることが必要となる。

ヒト細胞加工製品では作用機序が単一ではないことも考えられるため、被験者に生じた有効性又は安全性に関連する変化について、関連の特異性や他の解釈の可能性について検討できる情報は重要であり、またそれらの変化について再現性を検討するのみならず他の知見との一致についても最新の知見を参考に評価できるようにしておくことが重要である。

参考文献

- 1) 令和6年3月29日 医薬機審発 0329 第1号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知 「ヒト細胞加工製品の製造工程変更に伴う同等性／同質性評価に関する指針」及び質疑応答集（Q&A）について。 <https://www.pmda.go.jp/files/000267916.pdf>
- 2) European Medicines Agency (EMA). Questions and answers: Comparability considerations for Advanced Therapy Medicinal Products (ATMP). 2019年12月。
https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/questions-and-answers-comparability-considerations-advanced-therapy-medicinal-products-atmp_en.pdf
- 3) Food and Drug Administration (FDA). Potency Assurance for Cellular and Gene Therapy Products; Draft Guidance for Industry. 2023年12月。 <https://www.fda.gov/media/175132/download>
- 4) 平成20年2月8日 薬食発第 0208003号 厚生労働省医薬食品局長通知 ヒト（自己）由来細胞や組織を加工した医薬品又は医療機器の品質及び安全性の確保について。
<https://www.pmda.go.jp/files/000205396.pdf>
- 5) 平成20年9月12日 薬食発第 0912006号 厚生労働省医薬食品局長通知 ヒト（同種）由来細胞や組織を加工した医薬品又は医療機器の品質及び安全性の確保について。
<https://www.pmda.go.jp/files/000205398.pdf>
- 6) 平成24年9月7日 薬食発 0907 第2号 厚生労働省医薬食品局長通知 ヒト（自己）体性幹細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保について。 <https://www.pmda.go.jp/files/000205400.pdf>
- 7) 平成24年9月7日 薬食発 0907 第3号 厚生労働省医薬食品局長通知 ヒト（同種）体性幹細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保について。 <https://www.pmda.go.jp/files/000205401.pdf>
- 8) 平成24年9月7日 薬食発 0907 第4号 厚生労働省医薬食品局長通知 ヒト（自己）iPS（様）細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保について。 <https://www.pmda.go.jp/files/000205402.pdf>
- 9) 平成24年9月7日 薬食発 0907 第5号 厚生労働省医薬食品局長通知 ヒト（同種）iPS（様）細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保について。 <https://www.pmda.go.jp/files/000205403.pdf>
- 10) 平成24年9月7日 薬食発 0907 第6号 厚生労働省医薬食品局長通知 ES細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保について。 <https://www.pmda.go.jp/files/000205404.pdf>
- 11) Kino-oka, M., Mizutani, M., Medcalf, N. Cell manufacturability. Cell & Gene Therapy Insights. 5(10): 1347–1359 (2019).
- 12) 紀ノ岡正博. 再生医療に資する細胞製造性に関する研究. 生物工学会誌. 98(1): 14–21 (2020).
https://www.sbj.or.jp/wp-content/uploads/file/sbj/9801/9801_koseki.pdf
- 13) 平成22年6月28日 薬食審査発第 0628 第1号 厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知 製剤開発に関するガイドラインの改定について。 <https://www.pmda.go.jp/files/000156605.pdf>

- 14) 平成 26 年 8 月 6 日 厚生労働省令第 93 号 再生医療等製品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令 (GCTP 省令). <https://laws.e-gov.go.jp/law/426M60000100093>
- 15) 平成 15 年 5 月 20 日 厚生労働省告示第 210 号 生物由来原料基準 (平成 30 年 2 月 28 日付け厚生労働省告示第 37 号により一部改正). <https://www.pmda.go.jp/files/000223393.pdf>
- 16) 平成 12 年 12 月 26 日 医薬発第 1314 号厚生省 医薬安全局長通知 ヒト又は動物由来成分を原料として製造される医薬品等の品質及び安全性確保について (別添 2 は平成 20 年 9 月 12 日 薬食発第 0912006 号通知で廃止). <https://www.pmda.go.jp/files/000205395.pdf>
- 17) 令和元年 11 月 28 日付け事務連絡(厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課), 再生医療等製品の無菌製造法に関する指針. <https://www.pmda.go.jp/files/000271822.pdf>
- 18) 令和元年 11 月 28 日 厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課 事務連絡. 再生医療等製品の無菌製造法に関する指針. <https://www.pmda.go.jp/files/000232812.pdf>
- 19) 経済産業省／国立研究開発法人日本医療研究開発機構 32 細胞加工に特化した工程資材の要求事項に関するガイドライン 2017 (手引き). 平成 29 年 3 月.
<https://www.amed.go.jp/content/000119481.pdf>
- 20) 令和 3 年 7 月 29 日 薬生機審発 0729 第 1 号 再生医療等製品の変更計画の確認申請等の取扱いについて. <https://www.pmda.go.jp/files/000244753.pdf>

「ヒト細胞加工製品の製品開発における製造工程開発の手順に関する考え方」作成班

紀ノ岡 正博	(大阪大学大学院工学研究科)
水谷 学	(大阪大学大学院工学研究科)
齋藤 充弘	(大阪大学大学院工学研究科)
小川 祐樹	(大阪大学大学院工学研究科)
佐藤 陽治	(国立医薬品食品衛生研究所)
櫻井 信豪	(東京理科大学)
鈴木 雅寿	(東京理科大学)
山原 研一	(兵庫医科大学)
秋枝 静香	(株式会社サイフューズ)
小池 哲央	(ロート製薬株式会社)

本考え方 (ACE 指南書) は, 日本医療研究開発機構 (AMED) の再生医療・遺伝子治療の産業化に向けた基盤技術開発事業 (QbD に基づく再生医療等製品製造の基盤開発事業)「ヒト細胞加工製品の製造に向けた QbD に基づく管理戦略の構築と新たな核となるエコシステムの形成」(通称: ACE プロジェクト, 研究開発代表者: 紀ノ岡正博) の支援を受けて作成された。